

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

**MultiHance<sup>MD</sup>**

Injection de gadobénate de diméglumine  
Solution, 0,5 M (529 mg/mL), Intraveineuse

Agent de contraste pour les épreuves d'imagerie par résonance magnétique (IRM)

ATC: V08CA08

Bracco Imaging Canada  
11065 boul. Louis-H.-Lafontaine  
Montréal (Québec)  
Canada H1J 2Z4

Date d'approbation initiale :  
31 mars 2004  
Date de révision :  
18 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272850

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2019-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-10

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	14
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	18
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observés au cours des essais cliniques – enfants .....	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	21
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>22</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	27
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>30</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>31</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>32</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	32
	<b>Système nerveux central (SNC).....</b>	<b>32</b>
	<b>ARM .....</b>	<b>34</b>
	<b>Sein .....</b>	<b>38</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>43</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>43</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>47</b>

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

### 1 INDICATIONS

MultiHance<sup>MD</sup> (injection de gadobénate de diméglumine) est indiqué pour une utilisation intraveineuse chez les adultes et les enfants de deux ans ou plus à titre d'agent de contraste pour les épreuves d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (cerveau, moelle épinière et structures avoisinantes).

Au niveau du système nerveux central (SNC), MultiHance<sup>MD</sup> permet de visualiser plus d'éléments diagnostiques que l'IRM sans accentuation du contraste, ce qui permet un meilleur dépistage et une évaluation diagnostique plus précise des lésions anormalement vascularisées et des lésions susceptibles de causer des anomalies de la barrière hématoencéphalique (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique** – « Imagerie du système nerveux central » pour la posologie et le débit spécifiques à l'application pour le SNC).

MultiHance<sup>MD</sup> est indiqué pour une utilisation chez des adultes qui doivent subir une angiographie par résonance magnétique (ARM) avec agent de contraste afin d'améliorer la précision diagnostique et le dépistage d'une maladie vasculaire sténocclusive cliniquement significative, chez des patients soupçonnés ou avérés porteurs d'une maladie vasculaire des artères supraaortiques extracrâniennes, rénales ou périphériques (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique** – « Épreuves d'ARM » pour la posologie et le débit spécifiques à l'application dans l'ARM).

MultiHance<sup>MD</sup> est indiqué pour une utilisation chez des adultes qui doivent subir un examen d'IRM du sein avec injection d'un agent de contraste, pour le dépistage de lésions malignes chez des patientes dont on soupçonne ou on sait qu'elles sont atteintes d'un cancer du sein d'après les résultats d'une mammographie ou d'une échographie mammaire (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique** – « Imagerie du sein » pour la posologie et la vitesse d'administration spécifiques à l'application dans l'IRM du sein).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (de 2 à 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de MultiHance<sup>MD</sup> en doses simples de 0,1 mmol/kg ont été établies auprès d'une population pédiatrique âgée de plus de deux ans à titre d'agent de contraste pour les épreuves d'IRM du SNC.

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur la population pédiatrique de moins de 2 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada (voir **7.1.3 Enfants**, **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**, **8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observés au cours des essais cliniques – enfants** et **10.3 Pharmacocinétique – Enfants**).

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez les patients potentiellement vulnérables comme les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et jeunes, et les autres expériences cliniques rapportées n'ont mentionné aucune différence quant à la réponse entre les sujets âgés. Cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus grande chez certains sujets vieillissants (voir **7.1.4 Personnes âgées**).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

L'injection de gadobénate de diméglumine est contre-indiquée chez les patients manifestant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de sa préparation ou des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

- Des études *in vitro* ont révélé que les érythrocytes drépanocytaires désoxygénés s'alignaient perpendiculairement par rapport à un champ magnétique, ce qui peut entraîner des complications vasocclusives *in vivo*. L'amplification du moment magnétique par MultiHance<sup>MD</sup> pourrait potentialiser cet alignement des érythrocytes drépanocytaires. MultiHance<sup>MD</sup> n'a pas été étudié chez des patients atteints de drépanocytose ou d'autres hémoglobinopathies.

Les patients présentant d'autres anémies hémolytiques n'ont pas fait l'objet d'examen suffisamment approfondis après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> pour que le risque d'une hémolyse accrue puisse être écarté.

- Le risque de réactions, notamment de nature anaphylactique ou cardiovasculaire, graves, gravissimes ou fatales ou d'autres réactions idiosyncrasiques doit toujours être considéré, surtout lorsque le produit est administré à des patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité clinique, d'asthme ou d'autres troubles respiratoires allergiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance**).

- **Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN)**

Le risque de FSN semble le plus élevé chez les patients suivants :

- les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère chronique (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une lésion rénale aiguë.

Chez ces patients, il faut éviter d'utiliser des agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) à moins que l'information diagnostique soit essentielle et impossible à obtenir au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) non rehaussée. La FSN peut entraîner une fibrose systémique fatale ou invalidante qui affecte la peau, les muscles et les organes internes.

Avant d'administrer MultiHance<sup>MD</sup>, il faut effectuer un dépistage de la dysfonction rénale auprès de tous les patients au moyen d'une anamnèse ou d'analyses de laboratoire.

Lorsqu'on administre MultiHance<sup>MD</sup>, il ne faut jamais excéder la dose recommandée (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique**), et il faut prévoir une période de temps suffisante pour que l'agent soit éliminé de l'organisme avant d'en administrer une nouvelle dose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités, Peau, Rénal** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez certains patients, comme ceux chez qui l'administration de doses répétées d'ACBG pourrait devoir être envisagée en raison de circonstances cliniques particulières, ainsi que chez les autres patients potentiellement vulnérables, comme les enfants et les femmes enceintes (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Imagerie du système nerveux central

##### Adultes

La dose recommandée de MultiHance<sup>MD</sup> est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) administrée par perfusion intraveineuse (à un débit d'environ 10 mL/minute) ou par injection rapide sous forme de bolus. Il ne faut pas dépasser la dose recommandée. Il a été démontré que la dose recommandée de 0,05 mmol/kg (0,1 mL/kg) est la dose efficace la plus faible dans le cas des lésions extra-axiales ou lorsque l'IRM du SNC est réalisée à l'aide d'un appareil de résonance magnétique 3.0T.

Chez les patients ayant des métastases cérébrales connues ou probables, une seconde injection de 0,1 mmol/kg permet une accentuation significative du contraste entre les tissus sains et les tissus malades, ce qui facilite le dépistage des lésions. L'imagerie peut débuter jusqu'à 20 minutes suivant l'injection de MultiHance<sup>MD</sup>.

##### Enfants (deux ans ou plus)

Chez les enfants, il est recommandé d'utiliser avec prudence la dose de MultiHance<sup>MD</sup> la plus faible possible. La dose de MultiHance<sup>MD</sup> recommandée est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) administrée en perfusion intraveineuse (à un débit d'environ 10 mL/minute) ou par injection rapide sous forme de bolus.

Il ne faut pas dépasser la dose recommandée.

Il a été démontré qu'une dose plus faible de 0,05 mmol/kg (0,1 mL/kg) est la dose efficace la plus faible, particulièrement chez les patients qui présentent une lésion extra-axiale avérée ou soupçonnée du SNC ou lorsque l'IRM du SNC est réalisée à l'aide d'un appareil de résonance magnétique 3.0T.

Afin d'assurer l'injection de la totalité du produit de contraste, l'administration du produit doit être suivie de l'injection d'au moins 5 mL de sérum physiologique. L'imagerie du SNC peut être réalisée tout de suite après l'injection de MultiHance<sup>MD</sup> sous forme de bolus.

L'imagerie peut débuter jusqu'à 20 minutes après l'injection de MultiHance<sup>MD</sup>. L'innocuité et l'efficacité des doses > 0,1 mmol/kg et les interventions séquentielles ou répétées n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

MultiHance<sup>MD</sup> ne doit être administré qu'après une évaluation rigoureuse des risques et des bienfaits chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique aiguë ou sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans le cas d'une ARM, la dose recommandée est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) administrée par injection intraveineuse rapide sous forme de bolus suivie d'au moins 20 mL de sérum physiologique administrés manuellement ou à l'aide d'un système d'injection automatique.

Il a été démontré qu'en imagerie du SNC, une dose de 0,05 mmol/kg, qui correspond à 0,1 mL/kg de la solution à 0,5 M, constitue la dose efficace la plus faible, particulièrement chez les patients qui présentent une lésion extra-axiale avérée ou soupçonnée du SNC ou lorsque l'examen avec injection d'un agent de contraste est réalisé à l'aide d'un appareil de résonance magnétique 3.0T. L'acquisition des images doit commencer immédiatement après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>, et le délai d'acquisition est calculé à l'aide d'un bolus test ou par la technique de détection automatique du bolus. Si la détection automatique de l'agent de contraste en séquence pulsée n'est pas utilisée, alors l'injection d'un bolus test de 1 à 2 mL de MultiHance<sup>MD</sup> doit servir à calculer le délai d'acquisition approprié.

### **Épreuves d'ARM**

La dose recommandée de MultiHance<sup>MD</sup> chez les patients adultes est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg), administrée en bolus (2 mL/sec). L'acquisition des images devrait débuter durant et immédiatement après l'administration de l'agent. Si la détection automatique de l'agent de contraste en séquence pulsée n'est pas utilisée, alors l'injection d'un bolus test (1 à 2 mL) de l'agent doit servir à calculer le délai d'acquisition approprié.

### **Imagerie du sein**

La dose recommandée de MultiHance<sup>MD</sup> chez les patients adultes est de 0,1 mmol par kg de poids, ce qui correspond à 0,2 mL/kg pour la solution à 0,5 M. L'acquisition dynamique en séquence pondérée T1 doit être commencée immédiatement après l'injection en bolus puis répétée toutes les 2 minutes ou moins pendant de 6 à 8 minutes.

### **4.3 Reconstitution**

Ne s'applique pas.

### **4.4 Administration**

MultiHance<sup>MD</sup> doit être injecté uniquement par voie intraveineuse. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Pour assurer l'injection complète du produit de contraste, l'administration doit être suivie d'une irrigation avec au moins 5 mL de sérum physiologique. Il est important de veiller à ce que l'aiguille ou la canule intraveineuse soit bien à l'intérieur de la veine.

Les produits parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour qu'on puisse déceler la présence de particules ou d'une décoloration avant son administration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est décolorée ou s'il s'y trouve des particules.

Il ne faut mêler ni médicaments ni solutions de nutrition parentérale avec le produit de contraste. On ne doit pas les administrer par la même ligne intraveineuse en raison du risque d'incompatibilité chimique.

Lorsque l'injection de MultiHance<sup>MD</sup> se fait au moyen de seringues de plastique jetables, l'agent de contraste doit être aspiré dans la seringue et utilisé immédiatement.

MultiHance<sup>MD</sup> pour injection doit être aspiré dans la seringue et administré par technique stérile. Si l'on utilise des seringues non jetables, il faut veiller scrupuleusement à prévenir toute contamination résiduelle susceptible d'être causée par la présence de traces de désinfectant. Toute portion inutilisée du produit doit être jetée conformément aux règles s'appliquant à la mise au rebut de ce type de produit.

#### 4.5 Dose oubliée

Ne s'applique pas.

### 5 SURDOSAGE

Les conséquences cliniques d'un surdosage avec MultiHance<sup>MD</sup> n'ont jamais été signalées. Le traitement d'un surdosage devrait viser le maintien des fonctions vitales et l'instauration rapide d'un traitement pour corriger les symptômes. Lors d'une étude clinique de phase I, des doses allant jusqu'à 0,4 mmol/kg ont été administrées aux patients sans occasionner de réactions indésirables graves.

MultiHance<sup>MD</sup> s'est révélé dialysable. On ignore si l'hémodialyse diminue le risque de FSN (voir **10.3 Pharmacocinétique**).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution stérile 0,5 M (529 mg/mL)	Eau pour injection

MultiHance<sup>MD</sup> (injection de gadobénate de diméglumine) est une solution limpide, incolore, renfermant 529 mg de gadobénate de diméglumine par mL dans de l'eau pour injection. Il n'y a pas d'autres ingrédients non médicinaux. MultiHance<sup>MD</sup> est fourni en flacons de verre. Chaque flacon monodose est muni d'un bouchon de caoutchouc et d'un sceau d'aluminium et est stérile. MultiHance<sup>MD</sup> est présenté en boîtes de cinq flacons monodoses de 5 mL, 10 mL, 15 mL ou de 20 mL. Il est aussi offert en flacons multidoses de 50 et 100 mL à l'intention des pharmacies.

Les flacons multidoses à l'intention des pharmacies sont exclusivement fournis aux hôpitaux dont les pharmacies disposent d'un service de préparation des solutions intraveineuses. Le flacon multidose est destiné à un usage intraveineux seulement, pour distribution multiple après une seule aspiration. L'aspiration du contenu doit se faire sans retard. Il ne peut s'écouler plus de quatre heures entre la perforation initiale et la fin de l'opération de transfert du liquide.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

Il faut garder les patients en observation pendant une heure après l'administration du produit pour vérifier l'apparition de réactions allergiques possibles. Les patients ayant des antécédents d'allergie, de réactions aux médicaments ou d'autres problèmes d'hypersensibilité doivent être étroitement surveillés durant l'intervention et pendant les quelques heures qui suivent l'administration du produit (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance**). La prudence s'impose chez les patients qui souffrent déjà de maladie cardiovasculaire sévère (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire**). Il existe un risque de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal**).

Les interventions diagnostiques qui reposent sur l'emploi d'agents de contraste doivent être effectuées sous la supervision d'un médecin dûment formé qui connaît à fond la technique à appliquer. Les dispositifs appropriés doivent être en place pour faire face à toute complication éventuelle des interventions ou pour traiter sur-le-champ les réactions graves au produit de contraste lui-même.

MultiHance<sup>MD</sup> doit être administré uniquement par voie intraveineuse. Il causera une irritation des tissus et de la douleur s'il est administré par voie extravasculaire. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Même si, en général, un plus grand nombre de lésions peuvent être visualisées lors de techniques d'imagerie avec accentuation du contraste, les lésions observées en l'absence de contraste rehaussé ne seront pas toutes perceptibles sur les images amplifiées. Ce phénomène peut s'expliquer notamment par les changements des paramètres d'imagerie, les mouvements du patient, les problèmes d'enregistrement et les effets de l'agent de contraste. IL FAUT FAIRE PREUVE DE PRUDENCE LORSQU'ON INTERPRÈTE UNE IMAGE À CONTRASTE REHAUSSÉ SI L'ON NE PEUT PAS LA METTRE EN PARALLÈLE AVEC UNE IMAGE D'IRM SANS CONTRASTE.

### Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude prolongée n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le risque de cancérogénicité associé au gadobénate de diméglumine.

MultiHance<sup>MD</sup> s'est révélé non mutagène lors d'une série de tests *in vitro* (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Génotoxicité**).

### Cardiovasculaire

La prudence s'impose chez les patients qui souffrent déjà de maladie cardiovasculaire sévère (voir **14.1 Essais cliniques par indication – Effets sur le cœur**).

### Hématologique

Lors d'études *in vitro*, on a constaté que des érythrocytes drépanocytaires désoxygénés s'alignaient perpendiculairement à un champ magnétique, ce qui peut occasionner des complications vasoocclusives *in vivo*. Le moment magnétique rehaussé par MultiHance<sup>MD</sup> peut, en théorie, potentialiser l'alignement des érythrocytes drépanocytaires. MultiHance<sup>MD</sup> n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'anémie drépanocytaire ou d'autres hémoglobinopathies.

Les patients souffrant d'anémie hémolytique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation adéquate après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> pour qu'on puisse exclure un risque accru d'hémolyse (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Les profils de pharmacocinétique et d'innocuité chez les sujets présentant une atteinte hépatique ont été semblables à ceux des sujets en bonne santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique (voir **10.3 Pharmacocinétique**).

### **Neurologique**

Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Les données actuelles indiquent que le gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après plusieurs administrations d'agents de contraste à base de gadolinium (ACBG). Une augmentation de l'intensité du signal sur des images du cerveau pondérées en T1 non rehaussées par un agent de contraste a été observée après plusieurs administrations d'ACBG chez des patients ayant une fonction rénale normale. Du gadolinium a été décelé dans les tissus cérébraux après plusieurs expositions à des ACBG, particulièrement dans le noyau denté et le globus pallidus. Les données indiquent que le risque d'accumulation de gadolinium est plus élevé après l'administration répétée d'agents linéaires qu'après l'administration répétée d'agents macrocycliques.

À l'heure actuelle, on ignore la pertinence clinique de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, cependant l'accumulation de gadolinium pourrait potentiellement interférer avec l'interprétation des examens d'IRM du cerveau. Pour réduire au minimum les risques potentiels associés à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, on recommande d'utiliser la dose efficace la plus faible et d'évaluer soigneusement les bienfaits et les risques avant d'administrer des doses répétées.

### **Peau**

La FSN a d'abord été identifiée en 1997. À ce jour, elle n'a été médicalement confirmée que chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il s'agit d'une maladie systémique dont les effets les plus importants et visibles affectent la peau. Les lésions cutanées associées à cette maladie sont causées par une fibrose excessive et, en général, distribuées de manière symétrique sur les membres et le tronc. La peau touchée s'épaissit, parfois au point d'empêcher la flexion et l'extension des articulations et d'occasionner des contractures sévères. La fibrose associée à la FSN peut s'étendre au-delà du derme et attaquer les tissus sous-cutanés, les muscles striés, le diaphragme, la plèvre, le péricarde et le myocarde. La FSN peut être fatale (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

### **Rénal**

Avant d'administrer MultiHance<sup>MD</sup>, il faut effectuer un dépistage de la dysfonction rénale auprès de tous les patients au moyen d'une anamnèse ou d'analyses de laboratoire.

MultiHance<sup>MD</sup> est principalement éliminé de l'organisme par filtration glomérulaire (de 85 à 95 %) et, dans une moindre mesure (de 0,6 à 4,0 %), par excrétion hépatobiliaire. Étant donné son excrétion surtout rénale, le médicament pourrait comporter un risque plus grand de réaction toxique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les sujets qui souffrent d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'élimination de MultiHance<sup>MD</sup> est considérablement ralentie. La demi-vie est environ cinq fois plus longue et l'élimination moyenne, environ quatre à neuf fois plus faible que chez les sujets en bonne santé. L'excrétion urinaire cumulative moyenne durant la période allant de 0 à 160 heures après

l'administration de la dose a diminué à 74 % en présence d'insuffisance rénale modérée et de 69 % en présence d'insuffisance rénale sévère, comparativement à 87 % de la dose totale au cours des heures 0 à 48 chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Par contre, aucune différence n'a été observée quant aux taux ou aux types de réactions indésirables signalées comparativement aux sujets en bonne santé. L'administration de MultiHance<sup>MD</sup> à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère doit se limiter à une seule dose de 0,1 ou 0,05 mmol/kg (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si MultiHance<sup>MD</sup> doit être utilisé en présence d'insuffisance rénale terminale, le médicament doit être éliminé par hémodialyse (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **10.3 Pharmacocinétique**).

Lorsqu'on administre un ACBG, il faut consigner la dose et le type d'ACBG utilisé.

### **Fibrose systémique néphrogénique (FSN)**

Les agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) accroissent le risque de fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le risque de FSN associé aux ACBG semble le plus élevé chez les patients suivants :

- les patients atteints d'une maladie rénale sévère chronique (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une lésion rénale aiguë.

Chez ces patients, il faut éviter d'utiliser des ACBG à moins que l'information diagnostique soit essentielle et impossible à obtenir au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) non rehaussée ou d'autres techniques d'imagerie. La FSN peut entraîner une fibrose systémique fatale ou invalidante qui affecte la peau, les muscles et les organes internes. On ne doit utiliser MultiHance<sup>MD</sup> qu'après avoir évalué soigneusement le rapport bénéfice-risque chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère ou aiguë (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Avant d'administrer MultiHance<sup>MD</sup>, il faut effectuer un dépistage de la dysfonction rénale auprès de tous les patients au moyen d'une anamnèse ou d'analyses de laboratoire. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale chronique (p. ex. les patients âgés de plus de 60 ans, ou atteints de diabète ou d'hypertension chronique), il faut établir le taux de filtration glomérulaire à l'aide d'une analyse de laboratoire.

Lorsqu'on administre MultiHance<sup>MD</sup>, il ne faut jamais excéder la dose recommandée. Il est donc préférable d'utiliser MultiHance<sup>MD</sup> avec circonspection et à la plus faible dose possible chez ces patients (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique**). De plus, il faut prévoir une période de temps suffisante pour que l'agent soit éliminé de l'organisme avant d'en administrer une nouvelle dose (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Le cas échéant, le risque de FSN semble plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale de légère à modérée, ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser avec les ACBG avec circonspection et à la plus faible dose possible (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau** **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Pour les patients sous hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent envisager une hémodialyse rapide après l'administration d'ACBG afin de faciliter l'élimination de l'agent de contraste. Par contre, on ignore si l'hémodialyse permet de prévenir la FSN.

Parmi les facteurs qui peuvent accroître le risque de FSN, mentionnons les doses d'ACBG répétées ou supérieures aux doses recommandées et le degré d'atteinte rénale lors de l'exposition à l'agent.

L'apparition d'une FSN est considérée comme un effet de classe potentiel de tous les ACBG.

Les rapports post-commercialisation ont mis au jour des cas de FSN après l'administration de doses simples et multiples d'ACBG. Ces rapports n'ont pas toujours permis d'identifier un agent spécifique. Lorsqu'un agent spécifique était identifié, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan<sup>MD</sup>), suivi du gadopentétate de diméglumine (Magnevist<sup>MD</sup>) et du gadoversétamide (OptiMARK<sup>MD</sup>). La FSN a aussi été observée après l'administration séquentielle de gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (MultiHance<sup>MD</sup>) ou du gadotéridol (ProHance<sup>MD</sup>). Le nombre de rapports post-commercialisation est sujet à changement avec le temps et pourrait ne pas refléter une proportion réelle des cas associés aux divers ACBG.

Le degré de risque de FSN consécutif à une exposition à l'un ou l'autre des différents ACBG est inconnu et peut varier selon l'agent de contraste utilisé. Les rapports publiés sont limités et fournissent surtout une estimation du risque de FSN associé au gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective menée auprès de 370 patients atteints d'insuffisance rénale sévère ayant reçu du gadodiamide, le risque de FSN a été estimé à 4 %. Le cas échéant, le risque de FSN semble plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale de légère à modérée, ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser les ACBG avec circonspection et à la plus faible dose possible.

Une biopsie cutanée s'impose pour exclure le diagnostic d'autres maladies dermatologiques accompagnées de manifestations semblables (p. ex. le scléromyxœdème) (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

### **Respiratoire**

Une précaution particulière est requise chez les patients asthmatiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance**).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Les études de reproduction effectuées chez des rats auxquels des doses quotidiennes allant jusqu'à 20 fois la dose quotidienne humaine ont été administrées n'ont révélé aucun signe d'infertilité ou d'atteinte fœtale par MultiHance<sup>MD</sup>.

Aucun changement du rendement reproducteur ou de l'issue des grossesses n'a été causé par l'administration intraveineuse quotidienne du gadobénate chez des rates avant, durant et jusqu'à 17 jours après la gestation, selon des doses pouvant atteindre 2,0 mmol/kg/jour.

- **Risque tératogène**

Les études effectuées chez des lapins ont indiqué que l'administration du gadobénate de diméglumine, à raison de 9 à 20 fois la dose recommandée chez l'être humain pendant 12 jours au cours de la période de gestation, donne lieu à une légère augmentation des effets sur le développement.

### **Sensibilité/résistance**

La possibilité d'une réaction, y compris d'une réaction anaphylactique ou cardiovasculaire grave, menaçant le pronostic vital ou fatal, ou d'une autre réaction idiosyncrasique doit toujours être prise en considération, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité clinique connue ou des antécédents d'asthme ou d'autres troubles respiratoires d'origine allergique (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**).

Il faut garder les patients en observation pendant une heure après l'administration du produit pour vérifier l'apparition de réactions allergiques possibles. Les patients ayant des antécédents d'allergie, de réactions aux médicaments ou d'autres problèmes d'hypersensibilité doivent être étroitement surveillés durant l'intervention et pendant les quelques heures qui suivent l'administration du produit.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Certaines anomalies ont été signalées chez moins de 0,4 % des patients après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>, notamment l'anémie hypochrome, la leucocytose, la leucopénie, la basophilie, l'hypoprotéinémie, l'hypocalcémie, l'hyperkaliémie, l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie, la glycosurie, l'albuminurie, l'hématurie, l'hyperlipidémie, l'augmentation des taux sériques de fer, de transaminases, de phosphatase alcaline, de déshydrogénase lactique, de bilirubine et de créatinine. Cependant, la plupart de ces observations ont été notées chez des patients qui manifestaient déjà des problèmes de fonction hépatique ou de maladie métabolique.

Une augmentation de l'excrétion urinaire du zinc a été observée après l'administration intraveineuse de 0,2 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> chez des patients présentant une insuffisance rénale de modérée à grave, mais elle ne s'est accompagnée d'aucun des signes ou symptômes cliniques d'une carence en zinc. La quantité de zinc excrétée au cours des 24 heures suivant l'administration de la dose a été minime (environ 3 mg) comparativement aux réserves de ce métal dans l'organisme (de 2 à 3 g/70 kg). Le mécanisme par lequel MultiHance<sup>MD</sup> accroît l'excrétion urinaire du zinc chez les sujets présentant une insuffisance rénale reste à élucider. L'effet de MultiHance<sup>MD</sup> sur l'excrétion urinaire du zinc chez des sujets dont la fonction rénale est normale n'a fait l'objet d'aucune recherche. L'augmentation de l'excrétion urinaire du zinc n'a pas été jugée cliniquement pertinente, étant donné que la réduction possible du taux sérique de zinc résultant de l'administration d'une seule dose de MultiHance<sup>MD</sup> serait rapidement comblée par l'apport alimentaire et les réserves en zinc de l'organisme. Près de 99 % du zinc total de l'organisme se trouve à l'intérieur des cellules, principalement dans les os et les érythrocytes, le reste circulant dans le plasma (pour ainsi dire entièrement lié à l'albumine et à l' $\alpha_2$ -macroglobuline) et dans le liquide extracellulaire.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a porté sur les femmes enceintes. Étant donné que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les réactions chez l'être humain, MultiHance<sup>MD</sup> ne peut pas être recommandé durant la grossesse.

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez certains patients, comme ceux chez qui l'administration de doses répétées d'ACBG pourrait devoir être envisagée en raison de circonstances cliniques particulières, ainsi que chez les autres patients potentiellement vulnérables, comme les femmes enceintes.

Les ACBG traversent le placenta, entraînant une exposition fœtale et une rétention de gadolinium. MultiHance<sup>MD</sup> ne doit être administré pendant la grossesse que si ses bienfaits justifient les risques possibles pour le fœtus. Il n'existe aucune preuve concluante d'une association évidente entre les ACBG et les effets indésirables chez le fœtus exposé. Cependant, une étude de cohortes rétrospective qui comparait des femmes enceintes ayant subi un examen d'IRM avec injection d'un ACBG avec des femmes enceintes n'ayant subi aucun examen d'IRM a fait état d'une fréquence plus élevée de mortinaissances et de morts néonatales dans le groupe ayant subi un examen d'IRM avec injection d'un

ACBG. Les limites de cette étude comprenaient une absence de comparaison avec des femmes ayant subi un examen d'IRM sans injection d'un ACBG, une absence de renseignements sur l'indication de l'examen d'IRM chez la mère et sur le type d'ACBG utilisé. Globalement, ces données empêchent toute évaluation fiable du risque possible d'issues défavorables pour le fœtus lorsqu'un ACBG est administré pendant la grossesse.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore dans quelle proportion le gadobénate de diméglumine est excrété dans le lait maternel. En revanche, on sait, en se fondant sur des expériences menées chez des animaux, que des quantités minimales équivalant à moins de 0,5 % de la dose administrée passent de la mère au nouveau-né lors de l'allaitement. Il est donc recommandé de suspendre l'allaitement avant l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et de ne le reprendre que 24 heures après l'administration de l'agent de contraste.

### 7.1.3 Enfants

MultiHance<sup>MD</sup> n'est pas approuvé chez les enfants de moins de deux ans.

**Enfants (de 2 à 18 ans) :** MultiHance<sup>MD</sup> est approuvé chez les enfants de deux ans et plus pour les épreuves d'IRM du SNC (voir **1 INDICATIONS**).

Il est recommandé de faire preuve de prudence et d'administrer la dose de MultiHance<sup>MD</sup> la plus faible possible aux enfants (âgés de 2 à 18 ans).

Les paramètres pharmacocinétiques de MultiHance<sup>MD</sup> chez les enfants de 2 à 12 ans et chez les adolescents de 12 à 16 ans ont été semblables à ceux des sujets adultes en bonne santé (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez les patients potentiellement vulnérables comme les enfants (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal, Fibrose Systémique Néphrogénique, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique – Enfants**).

L'innocuité et l'efficacité de MultiHance<sup>MD</sup> administré à raison d'une seule dose de 0,1 mmol/kg ont été établies chez les enfants âgés de plus de deux ans. Par contre, l'innocuité et l'efficacité des doses de plus de 0,1 mmol/kg, ainsi que l'avantage clinique de répéter les doses n'ont pas été étudiés chez les enfants âgés de 2 à 18 ans. L'utilisation de MultiHance<sup>MD</sup> dans ces groupes d'âge repose sur les conclusions d'études rigoureuses et bien contrôlées portant sur l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> chez des adultes (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**), d'une étude pédiatrique d'imagerie par résonance magnétique du système nerveux central (voir **14.1 Essais cliniques par indication – SNC**) et d'études pharmacocinétiques menées auprès d'adultes et d'enfants âgés de 2 à 18 ans (voir **10.3 Pharmacocinétique**).

Doses répétées : L'administration séquentielle durant une même séance diagnostique a été étudiée seulement au niveau du système nerveux central et du foie chez l'adulte. Si le médecin détermine que des doses répétées sont requises dans une population pédiatrique (enfants âgés de 2 à 18 ans), chez des patients présentant une fonction rénale normale, l'intervalle entre les doses doit être d'au moins sept heures pour permettre une clairance totale du médicament dans l'organisme.

### 7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 546 sujets adultes ayant participé aux essais cliniques sur MultiHance<sup>MD</sup> dans des applications liées au SNC, 17 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi les 1463 sujets adultes ayant participé aux études

cliniques sur MultiHance<sup>MD</sup> pour l'angiographie par résonance magnétique (ARM), 52 % avaient 65 ans ou plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, aucune autre expérience clinique n'a permis de noter des différences quant à la réponse entre les patients âgés ou jeunes. Toutefois, on ne peut pas écarter le risque d'une sensibilité plus grande chez certains individus âgés.

Le produit est excrété principalement par les reins, et le risque de toxicité du produit pourrait être plus grand chez les individus atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de leur fonction rénale, il faut faire preuve de circonspection lorsqu'on administre MultiHance<sup>MD</sup> à des gens âgés, dont il pourrait être utile de vérifier la fonction rénale au préalable (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal**).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables graves rapportés avec MultiHance sont inclus dans les mises en garde, par conséquent, veuillez consulter la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour plus d'informations. Ces effets incluent par exemple la Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) et les réactions d'hypersensibilité, qui sont également décrites dans la section **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**.

Les autres effets indésirables graves sont décrits par indication dans la section suivante (voir **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**).

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### **Population adulte**

##### **Épreuves du SNC**

Les réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des 546 adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> sont énumérées plus bas par catégorie et par ordre décroissant de fréquence pour chaque système, peu importe leur cause (tableau 2).

<b>Tableau 2 : Réactions indésirables signalées chez <math>\geq 1</math> % des sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> pour des épreuves du SNC</b>		
Nombre de sujets ayant reçu le produit	546	
Nombre de sujets ayant présenté des réactions indésirables	140 (25,6 %)	
	Réactions indésirables (indépendamment du lien causal)	Réactions indésirables (ayant un lien possible ou avéré avec MultiHance <sup>MD</sup> )
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	23 (4,2 %)	17 (3,1 %)
Réaction au point d'injection	8 (1,5 %)	8 (1,5 %)
Anomalies aux analyses de laboratoire	17 (3,1 %)	15 (2,7 %)
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	9 (1,6 %)	7 (1,3 %)
<b>Système nerveux</b>		
Vasodilatation	8 (1,5 %)	8 (1,5 %)
<b>Sens particuliers</b>		
Dysgueusie	9 (1,6 %)	9 (1,6 %)

Six réactions indésirables graves ont été signalées dans l'ensemble des études sur l'imagerie du SNC avec MultiHance<sup>MD</sup> (dépression du SNC, hémiplégie, aphasie, convulsions, embolie pulmonaire et hypertension intracrânienne). Quatre de ces réactions ont été jugées sans rapport avec l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>. On ne connaît pas le lien entre l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et un cas d'hémiplégie et un cas d'hypertension intracrânienne ayant causé la mort.

Dans une étude rétrospective menée auprès de 352 patients qui visait à comparer une dose de 0,05 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> à une dose de 0,10 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> chez des patients qui subissaient un IRM du SNC avec injection d'un agent de contraste, trois événements indésirables ont été signalés chez un même patient (0,6 %), à savoir une hypotension, une bradycardie et une congestion des voies respiratoires supérieures.

## Épreuves d'ARM

Les réactions indésirables qui sont survenues chez au moins 0,5 % des 1463 sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> lors d'épreuves d'imagerie du SNC sont énumérées ci-dessous selon leur catégorie, par ordre décroissant de fréquence, à l'intérieur de chaque système et peu importe le lien causal (tableau 3).

Nombre de sujets ayant reçu une dose	1463	
Nombre de sujets ayant manifesté une réaction indésirable	146 (10,3 %)	
	Réactions indésirables (indépendamment du lien causal)	Réactions indésirables (en lien avéré ou possible avec MultiHance <sup>MD</sup> )
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	15 (1,0 %)	15 (1,0 %)
<b>Troubles généraux ou au point d'administration</b>		
Sensation de chaleur	9 (0,6 %)	9 (0,6 %)
Hémorragie au point d'injection	8 (0,5 %)	2 (0,1 %)
<b>Troubles neurologiques</b>		
Céphalées	11 (0,8 %)	11 (0,8 %)

Parmi 1463 sujets ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> lors d'épreuves d'ARM, les réactions indésirables le plus souvent signalées ont été les nausées (1,0 %), les céphalées (0,8 %), une sensation de chaleur (0,6 %) et des saignements au point d'injection (0,5 %). Toutes les autres réactions indésirables sont survenues chez < 0,5 % des sujets.

Sept réactions indésirables graves (embolie pulmonaire [fatale], incident non évaluable [crise d'asthme ou insuffisance cardiaque congestive possibles], occlusion du greffon vasculaire, embolies graisseuses, opération vasculaire [embolie distale à la jambe], insuffisance cardiaque, insuffisance rénale) sont survenues chez six patients (0,4 %, 6/1463) inscrits aux essais sur l'ARM. Tous ces incidents ont été considérés sans lien avec l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> selon l'examineur, mais ils ont tous été jugés en lien avéré avec la maladie sous-jacente des patients.

## Études sur l'imagerie du sein

Les réactions indésirables survenues chez au moins 1,0 % des 300 sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> dans les études sur l'imagerie du sein par IRM sont énumérées plus bas par catégorie, pour chaque système, indépendamment de l'existence d'un lien de causalité (tableau 4).

Nombre de sujets ayant reçu le produit	300	
Nombre de sujets ayant présenté des réactions indésirables	27 (9,0 %)	
	Réactions indésirables (indépendamment de l'existence d'un lien de causalité)	Réactions indésirables (ayant un lien possible ou avéré avec MultiHance <sup>MD</sup> )
<b>Troubles de l'oreille et labyrinthique</b>		
Vertiges	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
Céphalées	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

**Population pédiatrique (de 2 à 18 ans) :**

#### Épreuves du SNC

L'incidence des réactions indésirables chez les sujets pédiatriques ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> a été de 12,7 % (14/110). Deux réactions indésirables graves ont été observées : une hypoxie a été jugée sans lien, et une aggravation des vomissements a été jugée en lien possible avec l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>. Les deux patients se sont rétablis sans complications.

Les réactions indésirables qui sont survenues chez au moins 1 % des sujets pédiatriques ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> ont été de la fièvre (2,7 %), des vomissements (2,7 %) et une diaphorèse (1,8 %).

Les patients sujets aux allergies souffrent plus souvent que les autres de réactions d'hypersensibilité. Dans de très rares cas, des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

**Population adulte**

#### Épreuves du SNC

Les réactions indésirables qui sont survenues chez moins de 1 % des 546 sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup>, peu importe le lien de causalité, ont été les suivantes :

**Organisme entier :** Douleurs abdominales, asthénie, frissons, œdème du visage, fièvre, douleur au point d'injection et douleur.

**Appareil cardiovasculaire :** Arythmie, fibrillation auriculaire, bloc de branche, anomalie à l'ÉCG, extrasystoles, bloc AV du premier degré, hypertension, inversion de l'onde T, bradycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

**Appareil digestif :** Anomalies aux analyses de fonction hépatique, constipation, diarrhée, vomissements.

**Système sanguin et lymphatique :** Ecchymoses, leucocytose, monocytose, thrombocythémie.

**Appareil métabolique et nutritionnel :** Bilirubinémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatinine, augmentation de la LDH, augmentation du fer sérique, augmentation des SGPT, œdème périphérique.

**Appareil musculosquelettique :** Arthralgie, crampes aux jambes.

**Système nerveux :** Anxiété, paresthésie péribuccale, confusion, convulsions, étourdissements, hémiplégie, hypertension intracrânienne, paresthésie, tremblements.

**Appareil respiratoire :** Dyspnée, toux accrue, troubles pulmonaires, troubles respiratoires, rhinite.

**Peau et phanères :** Éruption maculopapulaire, prurit, éruptions cutanées, diaphorèse, urticaire.

**Sens particuliers :** Anomalie de la vision, troubles oculaires, acouphènes.

**Système urogénital :** Glycosurie, anomalie urinaire.

## Épreuves d'ARM

Parmi les réactions indésirables qui sont survenues chez moins de 0,5 % des 1463 sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> lors d'épreuves d'ARM, peu importe le lien de causalité, mentionnons les suivantes :

**Troubles hématologiques et lymphatiques :** Hémolyse, leucocytose

**Troubles cardiaques :** Bloc auriculoventriculaire du premier degré, bradycardie, bloc de branche gauche, bloc de branche droit, insuffisance cardiaque, palpitations, extrasystoles ventriculaires

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** Perte auditive, acouphènes

**Troubles oculaires :** Réduction de l'acuité visuelle

**Troubles digestifs :** Malaise abdominal, douleur abdominale, défécation impérieuse, diarrhée, entérite, œdème de la langue

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** Douleur rétrosternale, fatigue, érythème au point d'injection, extravasation au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, enflure au point d'injection, chaleur au point d'injection, pyrexie et sensation de pression

**Infections et infestations :** Bronchite, nasopharyngite, amygdalite, infection urinaire

**Blessure, empoisonnement et complications durant l'intervention :** Contusion, embolie graisseuse, entorse articulaire, occlusion du greffon vasculaire

**Investigations :** Augmentation de l'alanine aminotransférase; augmentation de l'aspartate aminotransférase; baisse de l'albumine sanguine; augmentation de l'albumine sanguine; augmentation de la bilirubine sanguine; augmentation du calcium sanguin; baisse du chlorure sanguin; augmentation de la créatinine sanguine; augmentation de la glycémie; baisse de la tension artérielle; augmentation de la tension artérielle diastolique; augmentation de la tension artérielle; baisse de la tension artérielle

systolique; augmentation de la tension artérielle systolique; baisse du sodium sanguin; augmentation de l'urée sanguine; présence de sang dans l'urine; augmentation de la température corporelle; souffle cardiaque; anomalies électrocardiographiques; changement lors de l'électrocardiogramme; allongement du segment QT à l'électrocardiogramme; inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme; augmentation de la numération des éosinophiles; augmentation de la gamma-glutamyltransférase; baisse de l'hématocrite; anomalies aux tests hématologiques; baisse de l'hémoglobine; ralentissement de la fréquence cardiaque; augmentation des taux d'enzymes hépatiques; augmentation de la numération lymphocytaire; augmentation de la numération monocytaire; augmentation de la numération plaquettaire; baisse de la numération érythrocytaire; anomalies à l'analyse d'urine; baisse de la numération leucocytaire; augmentation de la numération leucocytaire.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Déshydratation, hyperglycémie, hypoglycémie

**Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs :** Dorsalgie, spasmes musculaires, douleur aux membres

**Troubles neurologiques :** Sensation de brûlure, étourdissements, dysgueusie, migraine, paresthésie, paralysie, troubles sensoriels, somnolence, syncope

**Troubles psychiatriques :** Troubles de la conversion

**Troubles rénaux et urinaires :** Glycosurie, hématurie, miction impérieuse, pollakiurie, protéinurie, insuffisance rénale, augmentation de la créatinine

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Crépitements pulmonaires, embolie pulmonaire

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** Dermate allergique, dermatite de contact, diaphorèse nocturne, éruption cutanée, érythème maculaire, urticaire, urticaire localisée, Interventions chirurgicales et médicales, intervention vasculaire

**Troubles vasculaires :** Thrombose veineuse profonde (TVP), bouffées vasomotrices, hématome, hypertension, hypotension, phlébite

### **Études sur l'imagerie du sein**

Les réactions indésirables qui sont survenues chez moins de 1,0 % des 300 sujets adultes ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> dans les études sur l'imagerie du sein par IRM, indépendamment de l'existence d'un lien de causalité, ont été les suivantes :

**Troubles du sang et du système lymphatique :** Lymphocytose

**Troubles oculaires :** Scotome scintillant

**Troubles gastro-intestinaux :** Trouble buccal, hypersécrétion salivaire

**Troubles généraux / réactions au point d'administration :** Asthénie, sensation anormale, sensation de froid, sensation de chaleur, gêne au point d'administration

**Troubles du système immunitaire :** Hypersensibilité

**Infections et infestations :** Rhinopharyngite

**Investigations :** Baisse de la tension artérielle, anomalies électrocardiographiques, augmentation de la numération des éosinophiles, augmentation de la fréquence cardiaque

**Troubles du système nerveux :** Dysgueusie, paresthésie

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Douleur mammaire

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Toux

**Troubles vasculaires :** Hypertension diastolique

### **8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observés au cours des essais cliniques – enfants**

**Population pédiatrique (de 2 à 18 ans) :**

#### **Épreuves du SNC**

Parmi les réactions indésirables signalées chez moins de 1 % des sujets pédiatriques ayant reçu MultiHance<sup>MD</sup> lors d'épreuves du SNC, mentionnons les suivantes :

Organisme entier : Douleur à la poitrine, douleur au point d'injection

Appareil digestif : Soif

Système nerveux : Étourdissements, vasodilatation

Peau et phanères : Éruptions cutanées

Sens particuliers : Troubles oculaires, douleur oculaire

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Chez les quelque 500 000 patients exposés à MultiHance<sup>MD</sup>, on n'a signalé aucun épisode d'allongement du QT/QTc ayant donné lieu à des réactions indésirables cliniques, à des arythmies malignes ou à des torsades de pointe.

#### **Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN)**

Les rapports post-commercialisation ont mis au jour des cas de FSN après l'administration de doses simples et multiples d'ACBG. Ces rapports n'ont pas toujours permis d'identifier un agent spécifique. Lorsqu'un agent spécifique était identifié, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan<sup>MD</sup>), suivi du gadopentétate de diméglumine (Magnevist<sup>MD</sup>) et du gadoversétamide (OptiMARK<sup>MD</sup>). La FSN a aussi été observée après l'administration séquentielle de gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (MultiHance<sup>MD</sup>) ou du gadotéridol (ProHance<sup>MD</sup>).

Le nombre de rapports post-commercialisation est sujet à changement avec le temps et pourrait ne pas refléter une proportion réelle des cas associés aux divers ACBG. Le degré de risque de FSN consécutif à une exposition à l'un ou l'autre des différents ACBG est inconnu et peut varier selon l'agent. Les rapports publiés sont limités et fournissent surtout une estimation du risque de FSN associé au gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective sur 370 patients atteints d'insuffisance rénale sévère ayant reçu du gadodiamide, le risque de FSN a été estimé à 4 %. Le cas échéant, on ignore quel est le risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale de légère à modérée, ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser les ACBG avec circonspection et à la plus faible dose possible (voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau, Rénal**).

## Adultes

Classé par système et organe	Effet
Troubles du système immunitaire	Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Perte de connaissance
Troubles oculaires	Conjonctivite
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, cyanose
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, œdème laryngé, hypoxie, bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	Œdème de la bouche
Troubles cutanés et sous-cutanés	Œdème de Quincke
Troubles généraux / réactions au point d'administration	Enflure au point d'injection, vésicules au point d'injection
Investigations	Baisse de l'albumine sanguine, augmentation de la phosphatase alcaline
Le terme de la classification MedDRA qui convient le mieux est utilisé (version 18.1).	

Les résultats des investigations énumérées dans le tableau ci-dessus ont été principalement observés chez des patients qui présentaient déjà une altération de la fonction hépatique ou une maladie métabolique. La plupart de ces événements étaient bénins et transitoires et se sont résorbés spontanément sans effets résiduels.

Comme dans le cas d'autres produits de contraste à base de gadolinium chélaté, on a rapporté des réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes et d'hypersensibilité. Ces réactions se sont manifestées à divers degrés de gravité pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et à la mort, et touchaient un ou plusieurs systèmes organiques, principalement les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et cutanéomuqueux.

Des convulsions ont été rapportées après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> chez des patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie, de tumeurs ou de métastases au cerveau ou d'autres troubles cérébraux.

L'extravasation du produit de contraste peut entraîner des réactions au point d'injection caractérisées par une douleur ou une sensation de brûlure localisée, une enflure, des vésicules et, dans de rares cas, lorsque l'enflure est grave, une nécrose. De rares cas de thrombophlébite localisée ont également été rapportés.

### Enfants (âgés de 2 à 18 ans)

Les réactions indésirables signalées pendant la surveillance post-commercialisation montrent que le profil d'innocuité de MultiHance<sup>MD</sup> est similaire chez les enfants et les adultes.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec MultiHance<sup>MD</sup> n'a été établie.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude n'a porté sur l'interaction de MultiHance<sup>MD</sup> avec d'autres produits médicamenteux durant le développement clinique de l'agent de contraste.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucun effet du produit sur les résultats des tests de laboratoire n'a été établi.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le gadobénate de diméglumine est un agent paramagnétique et, à ce titre, il développe un moment magnétique lorsqu'il est placé dans un champ magnétique. Le moment magnétique relativement important engendré par l'agent paramagnétique donne lieu à un champ magnétique local relativement ample susceptible d'accentuer la cinétique de relaxation des protons de l'eau au voisinage de l'agent paramagnétique.

### **10.2 Pharmacodynamie**

En imagerie par résonance magnétique (IRM), la visualisation des tissus normaux et malades dépend en partie des variations de l'intensité du signal de radiofréquence qui se trouve lui-même sous l'influence : 1) des différences de densité des protons, 2) des différences de temps de relaxation spin-réseau ou de relaxation longitudinal (T1); et 3) des différences de temps de relaxation spin-spin ou transversal (T2). Lorsqu'il est placé dans un champ magnétique, le gadobénate de diméglumine abrège le temps de relaxation T1 et T2 dans les tissus cibles. Aux doses recommandées, l'effet s'observe avec la plus grande sensibilité dans les séquences pondérées T1.

Contrairement à d'autres agents de contraste paramagnétiques, MultiHance<sup>MD</sup> donne lieu à des interactions faibles et transitoires avec les protéines du sérum, ce qui provoque un ralentissement de la dynamique de culbutage moléculaire et accroît fortement le phénomène de relaxation dans les solutions renfermant des protéines du sérum (tableau 5).

**Tableau 5 : Propriétés de relaxation avec gadolinium chélaté (mM-1s-1)\***

	Plasma humain	
	r <sub>1</sub>	r <sub>2</sub>
Gadobénate	9,7 <sup>1</sup>	12,5 <sup>1</sup>
Gadopentétate	4,9 <sup>1</sup>	6,3 <sup>1</sup>
Gadodiamide	5,4 <sup>2</sup>	--
Gadotéridol	5,4 <sup>2</sup>	--

Les propriétés r<sub>1</sub> et r<sub>2</sub> indiquent l'efficacité du produit à abrégé les temps de relaxation T1 et T2, respectivement.

<sup>1</sup> Dans le plasma humain héparinisé, à 39 °C

<sup>2</sup> Dans le plasma humain citraté, à 37 °C

-- Non disponible

Les données actuelles indiquent que le gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après l'administration répétée d'agents de contraste à base de gadolinium, bien que le mécanisme exact par lequel le gadolinium passe dans le cerveau n'ait pas été établi. Les anomalies de la barrière hématoencéphalique ou les anomalies vasculaires permettent une distribution préférentielle du gadobénate de diméglumine dans les lésions, notamment dans les lésions néoplasiques, les abcès et les infarctus subaigus.

### Études précliniques

Des épreuves d'imagerie du SNC permettant de comparer 0,25 M de gadobénate de diméglumine et 0,5 M de gadopentétate de diméglumine ont été menées sur un modèle de rat auquel des tumeurs cérébrales ont été implantées. Les deux médicaments ont été administrés à une dose de 0,1 mmol/kg. Selon les résultats obtenus, le gadobénate de diméglumine a permis de hausser la visibilité de la lésion cérébrale sur les images spin écho conventionnelles. En outre, le transfert de magnétisation chez ce rat a été plus efficace après l'administration du gadobénate de diméglumine qu'après l'administration du gadopentétate de diméglumine. Les résultats donnent donc à penser que le gadobénate de diméglumine améliore la perceptibilité d'une lésion cérébrale chez le rat parce que, contrairement au gadopentétate de diméglumine, il se lie aux protéines sériques extravasées et stimule une meilleure relaxation dans l'espace interstitiel.

Le risque que le gadobénate de diméglumine entraîne des effets pharmacologiques imprévus a été examiné dans le cadre de plusieurs études pharmacologiques d'innocuité *in vitro* et *in vivo*. Les études *in vivo* ont été menées chez des animaux en santé et des modèles animaux de maladies cliniques. Le gadobénate de diméglumine a été mis à l'essai pour en observer les effets sur les principaux systèmes physiologiques, comme le système cardiovasculaire et le système nerveux central, ainsi le risque d'effets sur certains organes cibles, comme le cœur, le foie et les reins.

La plupart des effets pharmacologiques du gadobénate de diméglumine observés lors de ces études, et décrits ci-dessous, pourraient s'expliquer par l'hyperosmolalité et le volume des solutions injectées. Des effets transitoires sont apparus rapidement, mais ils se sont résorbés tout aussi rapidement. Selon les résultats des études pharmacologiques d'innocuité, le risque que le gadobénate de diméglumine entraîne des effets pharmacologiques imprévus à des doses cliniques est minime.

Des études sur le SNC ont été menées chez des souris, des rats et des lapins. Chez les souris, l'administration de gadobénate de diméglumine (jusqu'à 1,0 mmol/kg) n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée, l'anesthésie induite par le pentobarbital, les convulsions induites par le pentylènetétrazole, les contorsions induites par l'acide acétique ni sur la température corporelle. Chez les rats, l'injection par voie intraveineuse de gadobénate de diméglumine n'a entraîné aucun effet pertinent au plan pharmacologique sur le comportement (test d'Irwin), la coordination motrice (test de la tige tournante) ou l'activité cérébrale (électroencéphalogramme, EEG). De légers effets comportementaux (activité réduite, mydriase) ont été observés après l'administration par voie intrathécale d'une dose de 0,06 mmol/kg de gadobénate de diméglumine et de la dose efficace médiane relative à des effets sur la coordination motrice de 0,018 mmol/kg. L'EEG et le potentiel évoqué visuel observés chez des animaux ayant reçu une injection intracérébroventriculaire de 0,025 mmol/kg de gadobénate de diméglumine n'ont subi que de légères variations. Aucun signe de nausées et de malaise n'a été détecté à la même dose lors du « test d'aversion par le goût ». Dans l'hypothèse qu'une injection intrathécale de gadobénate de diméglumine se diffuse de façon homogène dans le cerveau et le liquide céphalorachidien (poids cumulatif de 1,6 g chez un rat de 200 g), la concentration de gadobénate de diméglumine dans le cerveau après une dose de 0,018 mmol/kg serait de 2,25 moles par gramme de tissu. Cette concentration est environ 40 fois supérieure à celle qui simule la perturbation clinique de la barrière hémato-encéphalique après une administration par voie intraveineuse de 0,3 mmol/kg de gadobénate de diméglumine observée sur le modèle de rat (0,06 mmol par gramme de tissu). L'activité particulière du gadobénate de diméglumine sur le principal réseau de neurotransmetteurs et les fonctions cérébrales métaboliques d'animaux en santé a été étudiée par l'administration directe de gadobénate de diméglumine (de 0,1 à 2,4 moles par gramme de tissu) dans le tissu cérébral à des concentrations iso-osmolaires dans le liquide céphalorachidien. Le gadobénate de diméglumine n'a eu aucun effet sur la libération de dopamine dans l'espace synaptique en présence de diverses conditions basales de libération (au repos, stimulée et inhibée) ni sur les niveaux d'acide lactique dans le cerveau. Il a démontré une tolérance neuronale chez un modèle d'ischémie cérébrale induite chez le rat.

Des études cardiovasculaires ont été menées chez des rats, des lapins et des porcs en santé à une dose par voie intraveineuse de 1 mmol/kg de gadobénate de diméglumine. En tenant compte de la pharmacocinétique variée du gadobénate de diméglumine chez ces espèces, aucun écart pharmacologique pertinent entre les diverses études n'a été observé. En règle générale, les effets produits par le gadobénate de diméglumine sur le système cardiovasculaire sont des modifications hémodynamiques centrales et périphériques. Une hausse du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, ainsi qu'une baisse concomitante de l'ensemble de la résistance vasculaire périphérique, accompagnées d'une hausse du débit sanguin dans les artères pulmonaires se sont produites. Ces effets sont apparus sur-le-champ, mais ils n'ont pas duré longtemps. En règle générale, ils ont été à leur apogée une minute après l'administration de la dose et ils étaient presque disparus 20 minutes plus tard. Une étude d'innocuité chez de mini-porcs Yucatan souffrant d'une ischémie myocardique a été menée pour mieux comprendre les limites de l'imagerie du myocarde en matière d'innocuité, puisque ces animaux ont un réseau d'artères coronaires, une circulation collatérale et un rapport du poids du cœur au poids du corps semblables à ceux de l'homme. Les porcs ont reçu par voie intraveineuse des doses de 1,0 à 3,0 mmol/kg de gadobénate de diméglumine (la dose maximale tolérée chez des porcs en santé est de 4,0 mmol/kg). En présence d'une pathologie (ischémie myocardique), le gadobénate de diméglumine a induit des effets hémodynamiques centraux et périphériques, comme une hausse du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, ainsi qu'une baisse de la résistance vasculaire systémique, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces effets dépendent de la dose reçue, apparaissent rapidement et ne durent pas longtemps. À une dose de 1,0 mmol/kg, ils n'ont eu qu'une importance clinique minime, alors qu'à une dose de 2,0 mmol/kg, ils ont été dignes de mention. Ces modifications étaient attribuables

à la forte osmolalité de la solution de gadobénate de diméglumine. Il est bien connu que l'administration intravasculaire de solutions hyperosmolaires entraîne une hausse transitoire de l'osmolalité du plasma qui, à son tour, induit une expansion transitoire du volume plasmatique et une baisse de la résistance vasculaire périphérique. L'expansion du volume plasmatique augmente le débit de retour veineux dans le ventricule droit, menant à une hausse subséquente du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique. La baisse de la résistance vasculaire périphérique est la conséquence d'une perte de tonus musculaire des vaisseaux. L'effet vasodilatateur a pu compenser l'hypervolémie pour qu'il n'y ait que des modifications cliniquement acceptables de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. La concentration plasmatique maximale observée chez le porc à une dose de 1,0 mmol/kg (12,1 mmol/L) est d'environ 13 à 36 fois supérieure à celle observée chez l'humain à une dose de 0,05 (0,331 mmol/L) et de 0,1 mmol/kg (0,94 mmol/L). Dans des préparations d'oreillette battant spontanément et de muscle papillaire stimulé électroniquement, et à un niveau d'exposition 23 fois plus important que les concentrations plasmatiques chez l'humain à 0,2 mmol/kg, la contractilité du myocarde n'a baissé que de 15 %.

Des ECG ont été effectués en continu chez des singes conscients à des doses allant jusqu'à 3 mmol/kg (30 fois la dose recommandée pour l'humain). De légères modifications non pertinentes au plan biologique dans la durée des intervalles RR et PR et du complexe QRS ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection. Les intervalles QTc n'ont subi aucune modification significative à la suite de l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> jusqu'à concurrence de la dose maximale testée.

En outre, des études électrophysiologiques *in vitro* ont été menées afin d'évaluer le potentiel d'action cardiaque et les canaux potassiques. Une étude a permis de comparer l'effet de MultiHance<sup>MD</sup> et celui d'une solution de mannitol de contrôle d'une osmolalité équivalente sur le courant de queue du hERG enregistré à partir de cellules HEK293 ayant subi une transfection stable. MultiHance<sup>MD</sup> et le mannitol ont tous deux produit, à des degrés variables similaires, une inhibition du courant de queue du hERG qui ne reposait pas sur la concentration. Cette inhibition peut s'expliquer par l'osmolalité accrue, laquelle ferait partie des facteurs à considérer à des dosages humains recommandés. Une autre étude s'est penchée sur l'effet de MultiHance<sup>MD</sup> sur les paramètres du potentiel d'action dans les fibres de Purkinje isolées chez le chien. MultiHance<sup>MD</sup> n'a provoqué aucune prolongation de la durée du potentiel d'action lorsqu'il a été comparé au groupe témoin ou en présence d'un changement dans les valeurs de base. En outre, aucun effet n'a été constaté sur le potentiel de repos membranaire, l'angor instable ou la vitesse maximale de dépolarisation. Par rapport aux changements constatés dans le groupe ayant reçu du mannitol d'osmolarité correspondante, les modifications induites par le médicament MultiHance<sup>MD</sup> ont été beaucoup moins marquées.

Les effets potentiels d'une injection intraveineuse de gadobénate de diméglumine (1 mmol/kg) sur le système respiratoire ont été étudiés chez de gros porcs blancs et des cochons d'Inde. Le gadobénate de diméglumine n'a eu aucun effet sur le mécanisme respiratoire et ne laisse aucunement présager un risque de bronchospasme ou d'activité anaphylactoïde.

Les effets possibles d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,25 M (1,25 et 2,5 mmol/kg) sur le foie et les reins ont été examinés chez le rat conscient. Aucun effet sur les paramètres urinaires n'a été remarqué à une dose de 1,25 mmol/kg. Une polyurie transitoire (0-5 heures après la dose), qui a été attribuée à l'injection d'une grande quantité (10 mL/kg) de solution hyperosmolale, a été observée à une dose de 2,5 mmol/kg. On ne constate aucune modification importante des paramètres urinaires ni des concentrations d'enzymes dans l'urine provenant de la cellule tubulaire et de la bordure en brosse (N-acétylbéta-glucosaminidase et alanyl-aminopeptidase), lesquelles sont considérées comme un indicateur précoce de dommages rénaux. En fonction de la concentration maximale, l'exposition à une

dose de 2,5 mmol/kg est environ six fois supérieure à la concentration maximale pour les humains à des doses cliniques. Lors d'une étude distincte menée sur des rats, l'administration d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M (0,2 ou 1,0 mmol/kg à un volume de dose de 2 mL/kg) n'a eu aucun effet sur le volume d'urine ou l'excrétion d'électrolytes dans l'urine durant les cinq heures suivant la dose. En outre, une solution 0,25 M de gadobénate de diméglumine (1,25 ou 2,5 mmol/kg, ou de 5 à 10 mL/kg) n'a eu aucun effet sur les enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou lactico-déshydrogénase). Une hausse transitoire de la bilirubine plasmatique et une baisse de la demi-vie de la bromosulfophthaléine ont été observées à une dose de 2,5 mmol/kg, mais elles sont probablement dues au mécanisme de transport que se partagent le gadobénate et les anions organiques, et non à une défaillance hépatique. Une hausse légère, mais proportionnelle à la dose administrée, de la vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes et des histiocytosis des espaces périportaux (réversible dans les quatre heures suivantes) a été observée au microscope. Ces modifications sont des phénomènes d'adaptation cellulaire réversibles qui surviennent après l'injection de solutions hyperosmolaires, elles ne témoignent pas de la toxicité.

L'effet possible sur le système gastro-intestinal d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M sur les réactions de contraction induites par l'acétylcholine, l'histamine et le chlorure de baryum a été étudié dans l'iléon isolé d'un rat et d'un cochon d'Inde. La solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M a eu aucun effet sur les contractions induites par l'acétylcholine, l'histamine ou le chlorure de baryum, que ce soit à 10 ou 100 µM, ou 1 mM, ni sur le tonus au repos de l'iléon isolé d'un rat et d'un cochon d'Inde à ces concentrations. C'est donc dire que le gadobénate de diméglumine n'a eu aucun effet sur le muscle lisse de l'iléon *in vitro*. En outre, l'injection intraveineuse de gadobénate de diméglumine (0,2 ou 1 mmol/kg) n'a eu aucun effet sur le transit intestinal du charbon chez la souris.

Des études cardiovasculaires ont été menées sur des lapins anesthésiés afin d'explorer la possibilité que le gadobénate de diméglumine interagisse avec des médicaments qui sont susceptibles d'être donnés en même temps aux patients pour qui un examen par IRM est indiqué. Les médicaments étudiés sont l'épirubicine (antitumoral), le dinitrate d'isosorbide (antiangineux) et le captopril (antihypertenseur). La dobutamine, qui sert à mener l'épreuve pharmacodynamique dans le cadre du diagnostic par imagerie de l'ischémie myocardique, a également été étudiée. Aucun des médicaments examinés n'a eu d'incidence sur les réactions cardiovasculaires maximales au gadobénate de diméglumine administré par voie intraveineuse.

### 10.3 Pharmacocinétique

Trois études portant sur l'administration d'une seule dose intraveineuse ont été effectuées auprès de 32 sujets de sexe masculin en bonne santé afin d'observer la pharmacocinétique du gadobénate de diméglumine. Les doses administrées lors de ces études variaient de 0,005 à 0,4 mmol/kg. Au moment de l'injection, le sel de méglumine se dissocie complètement du complexe de gadobénate de diméglumine. Ainsi, la pharmacocinétique se fonde sur le dosage de l'ion gadobénate, l'ion du gadobénate de diméglumine efficace au plan du contraste lors des épreuves d'IRM. Les données sur la concentration plasmatique et l'aire sous la courbe ont confirmé une dépendance linéaire par rapport à la dose administrée. Après l'administration intraveineuse, la pharmacocinétique de l'ion gadobénate se décrit le mieux au moyen d'un modèle à deux compartiments.

#### Distribution :

L'ion gadobénate a une demi-vie de distribution brève (présentée sous forme de moyenne ± écart-type [É.-T.]), soit de  $0,085 \pm 0,004$  à  $0,605 \pm 0,072$  heure. Le volume de distribution dans le compartiment central a varié de  $0,074 \pm 0,017$  à  $0,158 \pm 0,038$  L/kg, et les estimations du volume de distribution par

région ont varié de  $0,170 \pm 0,016$  à  $0,282 \pm 0,079$  L/kg. Ces dernières estimations équivalent approximativement au volume extracellulaire moyen de l'eau du corps humain. Des études *in vitro* n'ont montré aucune fixation appréciable de l'ion gadobénate aux protéines sériques humaines.

#### **Métabolisme :**

On n'a observé aucune biotransformation décelable de l'ion gadobénate. La dissociation de l'ion gadobénate *in vivo* s'est révélée minimale, puisque moins de 1 % de l'agent chélateur libre a été récupéré seul dans les selles.

#### **Élimination :**

L'ion gadobénate est éliminé principalement par les reins, de 78 à 96 % de la dose administrée étant récupérés dans l'urine. Les estimations de la clairance plasmatique et de la clairance totale de l'ion gadobénate ont été semblables, oscillant entre  $0,093 \pm 0,010$  à  $0,133 \pm 0,270$  L/h/kg et  $0,082 \pm 0,007$  à  $0,104 \pm 0,039$  L/h/kg, respectivement. La clairance a été semblable à celle de substances sujettes à la filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination moyenne a oscillé entre de  $1,17 \pm 0,26$  et  $2,02 \pm 0,60$  heure. Un faible pourcentage de la dose administrée (0,6 à 4 %) est éliminé par la voie biliaire et récupéré dans les selles.

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants**

Une seule dose intraveineuse de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> a été administrée à 25 sujets en bonne santé (14 garçons et 11 filles) âgés de 2 à 16 ans. Les estimations démographiques des paramètres pharmacocinétiques pour MultiHance<sup>MD</sup> chez les enfants de 2 à 12 ans et les adolescents de 12 à 16 ans ont été semblables à celles des sujets adultes en bonne santé. De plus, on n'a observé aucune différence importante au plan des estimations paramétriques entre les enfants (de 2 à < 12 ans) et les adolescents (de 12 à < 16 ans), ni entre les garçons et les filles. La pharmacocinétique de MultiHance<sup>MD</sup> chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale n'a pas été étudiée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal, Fibrose systémique néphrogénique** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- **Insuffisance rénale**

Une seule dose intraveineuse de 0,2 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> a été administrée à 20 sujets atteints d'insuffisance rénale (six hommes et trois femmes atteints d'insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine urinaire > 30 à < 60 mL/min]; et cinq hommes et six femmes présentant une insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine urinaire > 10 à < 30 mL/min]). Le taux d'élimination du gadobénate, et non son élimination globale, a subi l'influence de l'insuffisance rénale. Les estimations moyennes de la demi-vie d'élimination ont été de  $6,1 \pm 3,0$  et de  $9,5 \pm 3,1$  heures pour les groupes souffrant d'insuffisance rénale modérée et grave, respectivement, comparativement à 1,8 à 2 heures chez les sujets en bonne santé. Aucun ajustement posologique n'est justifié, étant donné que MultiHance<sup>MD</sup> est administré par voie intraveineuse sous forme de bolus simple ou double (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal**).

Hémodialyse : Une seule dose intraveineuse de 0,2 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> a été administrée à 11 sujets (cinq hommes et six femmes) souffrant de maladie rénale terminale nécessitant l'hémodialyse, afin de déterminer la pharmacocinétique et la dialysabilité du gadobénate. Environ 72 % de la dose ont été récupérés par l'hémodialyse au cours d'une période de quatre

heures. La demi-vie d'élimination moyenne lors de la dialyse a été de  $1,21 \pm 0,29$  heure, comparativement à  $42,4 \pm 24,4$  heures sans dialyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal, Fibrose systémique néphrogénique**).

- **Sexe**

Une analyse de régression multiple effectuée à l'aide de données regroupées provenant de plusieurs études pharmacocinétiques a révélé que le sexe des sujets n'avait aucune incidence significative sur les propriétés pharmacocinétiques du gadobénate.

- **Insuffisance hépatique**

Une seule dose intraveineuse de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> a été administrée à 11 sujets (huit hommes et trois femmes) atteints d'insuffisance hépatique (classe B ou C de la classification de Child-Pugh modifiée). L'insuffisance hépatique a eu peu d'effets sur la pharmacocinétique de MultiHance<sup>MD</sup>, les paramètres ayant été semblables à ceux qu'on avait calculés chez les sujets en bonne santé.

## Études précliniques

### Distribution :

Le gadobénate de diméglumine s'est rapidement propagé du compartiment plasmatique à l'espace extracellulaire, et les concentrations tissulaires ont subi une hausse rapide, alors que les concentrations plasmiques ont diminué.

### Métabolisme :

Après l'administration intraveineuse, le gadobénate de diméglumine est rapidement éliminé du sang, ne s'accumule ni dans les organes ni dans les tissus, et il n'est pas métabolisé.

### Excrétion :

Inchangé, le gadobénate de diméglumine est rapidement excrété par les voies urinaires et biliaires chez les rats, les lapins, les chiens et les singes. La demi-vie d'élimination a été plus courte chez les rats que chez les lapins et les chiens. Le rat et le chien éliminent le gadobénate de diméglumine inchangé principalement par les voies biliaires, alors que le lapin et le singe, comme l'humain, l'excrètent surtout par les voies urinaires. Chez les lapins, l'excrétion par les voies biliaires s'est avérée être un processus saturable. Selon les valeurs de clairance hépatique, l'ion gadobénate offre une faible extraction hépatique chez les lapins, ce qui est conforme à l'observation selon laquelle les espèces autres que les rongeurs présentent un transport des sels biliaires moins élevé que celui des rongeurs. En outre, l'étude menée sur des rats rendus déficients à l'étape du transport a permis de constater que le transport de l'ion gadobénate du cytoplasme hépatocytaire à la bile se fait par l'entremise du cMOAT (transporteur canaliculaire d'anions organiques). Les études menées sur des rats et des lapins ont montré une recirculation entérohépatique du gadobénate de diméglumine minime.

Des études sur des rates allaitantes ont permis de constater que de faibles concentrations de gadobénate de diméglumine sont sécrétées dans le lait, puis transférées au nouveau-né allaité.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Garder le produit à l'abri de la lumière et le conserver à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 25 °C dans des flacons monodoses. Ne pas congeler. Toute portion inutilisée du produit doit être jetée aux rebuts.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Comme avec tout autre produit parentéral, il faut inspecter les flacons pour vérifier la limpidité de la solution, la présence de particules, de précipités, de décoloration et de fuite avant l'administration si la solution et son contenant le permettent. Les solutions troubles, qui renferment des particules, des précipités, qui sont décolorées ou qui fuient ne doivent pas être utilisées.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

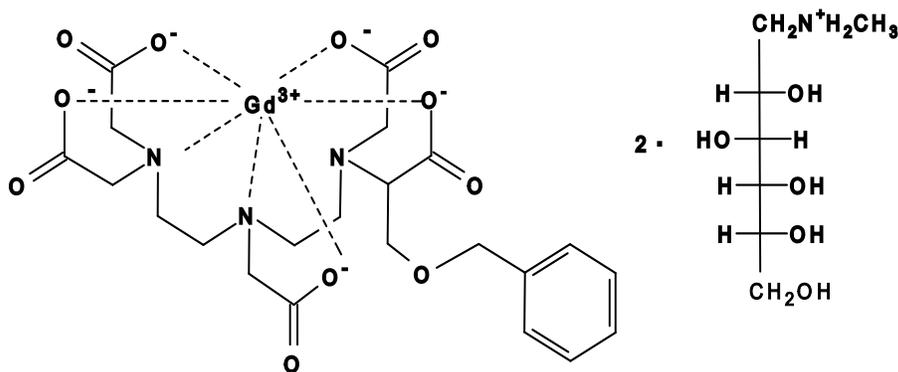
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : gadobénate de diméglumine

Nom chimique : Produit du dihydrogène (4RS)-[4-carboxy-5,8,11-tris (carboxyméthyl)-1- phényl-2-oxa-5,8,11-triazatridécan-13-oato(5)] gadolate(2-) et du 1-désoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol (1:2)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{36}H_{62}GdN_5O_{21}$  1058,2

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Entièrement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol, insoluble dans le chloroforme.

Osmolalité : 1,97 mol/kg

pH (solution à 5 %) : 6,7

#### Caractéristiques du produit :

MultiHance<sup>MD</sup> (injection de gadobénate de diméglumine) est une solution limpide, incolore, renfermant 529 mg de gadobénate de diméglumine par mL dans de l'eau pour injection. Il n'y a pas d'autres ingrédients non médicinaux.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Système nerveux central (SNC)

##### Adultes

MultiHance<sup>MD</sup> a fait l'objet de trois essais cliniques multicentriques à l'aveugle auprès de 560 adultes ayant subi une épreuve d'IRM du SNC pour évaluer la présence de lésions connues ou présumées dans le cerveau ou la moelle épinière. Sur les 560 adultes, 426 ont reçu MultiHance<sup>MD</sup> (217 hommes, 209 femmes); leur âge moyen était de 52 ans (de 18 à 88 ans) et leur représentation raciale et ethnique était caucasienne (88 %), noire (6 %), hispanique (5 %), asiatique (1 %) et autre (0,5 %).

Dans deux cas, il s'agissait d'essais à double insu, multicentriques, en parallèle et à l'aveugle visant à comparer MultiHance<sup>MD</sup> à un agent de contraste à base de gadolinium approuvé auprès d'un échantillon de 410 adultes chez qui on soupçonnait fortement la présence d'une ou de plusieurs lésions du SNC (cerveau ou moelle épinière) à la suite d'une imagerie en médecine nucléaire, d'une tomographie par ordinateur (TDM) avec injection d'un agent de contraste, d'une tomographie par ordinateur, d'une IRM avec injection d'un agent de contraste, d'une IRM ou d'une angiographie. Les patients ont été choisis au hasard pour recevoir l'un des trois dosages, soit deux injections bolus de MultiHance<sup>MD</sup> en 15 minutes (0,05 + 0,1 mmol/kg ou 0,1 + 0,1 mmol/kg) ou d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé (0,1 + 0,2 mmol/kg). MultiHance<sup>MD</sup> a été administré à 276 adultes, alors que l'agent de contraste à base de gadolinium approuvé a été administré à 134 patients. Des examens par IRM ont été effectués avant l'administration de ces doses, puis dans les cinq minutes suivant chaque injection. Les séries d'images ont été évaluées à l'aveugle en tant qu'IRM non rehaussée faite avant la dose seulement, ainsi qu'en tant qu'IRM non rehaussée faite avant la dose et IRM rehaussée faite après la dose pour chaque injection. Ces images ont été notées selon une échelle de trois points (limité, adéquat, excellent) en fonction des niveaux de référence diagnostiques fournis. Les résultats des examens par IRN avec accentuation du contraste ont été comparés à ceux d'examens avec injection d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé et d'examens sans accentuation du contraste. Les analyses des diverses séries d'images reposaient sur l'augmentation des niveaux de référence diagnostiques et la variation du nombre de lésions.

Lorsqu'elles sont analysées en même temps que les images sans accentuation du contraste, les images rehaussées par MultiHance<sup>MD</sup> ont permis une amélioration statistiquement significative des niveaux de référence diagnostiques (NRD) par rapport aux images prises avant la dose seulement. La proportion de patients ayant bénéficié d'une augmentation des NRD était comparable après l'administration d'une seule injection de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> et de 0,1 mmol/kg d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé. Le nombre moyen de lésions était plus élevé après les examens rehaussés par un agent de contraste. Le tableau 6 présente la proportion des 136 patients qui ont été évalués pour déterminer l'efficacité de la première dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> et pour qui on a obtenu de meilleurs NRD entre les images prises avant l'injection et celles prises après la première dose. En outre, le nombre de lésions observées sur les deux séries d'images est précisé.

<b>Tableau 6 : Images obtenues après une IRM non rehaussée et une IRM rehaussée par MultiHance<sup>MD</sup> dans deux essais cliniques auprès de patients souffrant de lésions connues ou probables du SNC</b>		
	<b>Analyste</b>	
<b>Résultat/Série d'images</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Étude A</b>		
	(N = 65)	
% des patients présentant une hausse des NRD		
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg	40%*	69 %*
Nombre de lésions (% de variation)		
Avant la dose	168	187
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg	183 (9 %)	227 (21 %)
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg + après une dose de 0,1 mmol/kg	194 (15 %)	233 (25 %)
<b>Étude B</b>		
	(N = 71)	
% des patients présentant une hausse des NRD		
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg	32 %*	53 %*
Nombre de lésions (% de changement)		
Avant la dose	110	131
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg	131 (19 %)	149 (14 %)
Avant la dose + après une dose de 0,1 mmol/kg + après une dose de 0,1 mmol/kg	140 (27 %)	166 (27 %)
Niveaux de référence diagnostiques selon une échelle de 3 points :		
Limité : Incapable de poser un diagnostic ou diagnostic différentiel de > 3 possibilités, ou possibilités de lésions à la fois malignes et bénignes.		
Adéquat : Diagnostic de ≤ 3 possibilités de haute fiabilité ou diagnostic formel de moyenne fiabilité.		
Excellent : Diagnostic formel de haute fiabilité ou aucune autre analyse requise.		
* Valeur $p < 0,001$ selon une comparaison bilatérale intragroupe à l'aide d'un test binomial comparant l'égalité des hausses et des baisses par rapport aux images prises avant la dose.		

La troisième étude était un essai multicentrique à double insu avec groupes parallèles mené auprès de 150 adultes ayant déjà souffert d'une lésion maligne à l'extérieur du SNC et atteints d'une maladie métastatique intra-axiale du SNC déjà diagnostiquée par IRM ou tomographie par ordinateur avec injection d'un agent de contraste. Les patients ont reçu de façon aléatoire l'un des deux dosages, soit trois injections bolus (0,05 + 0,05 + 0,1 mmol/kg ou 0,1 + 0,1 + 0,1 mmol/kg) de MultiHance<sup>MD</sup>. Les injections ont été administrées à des intervalles de dix minutes. Des examens par IRM ont été effectués avant la dose et après chaque injection. Les séries d'images ont été évaluées à l'aveugle en tant qu'IRM non rehaussée seulement, IRM rehaussée après la dose seulement, puis d'IRM non rehaussée et d'IRM rehaussée pour chaque injection. Les résultats des examens par IRM avec accentuation du contraste effectués après une seule injection et plusieurs injections ont été comparés selon les dosages. Les analyses comparant les deux dosages reposaient sur la mesure quantitative du rapport lésion-bruit de fond et le rehaussement du signal de lésion, ainsi que sur des mesures qualitatives (variation du nombre de lésions).

La variation moyenne du rapport lésion-bruit de fond entre l'IRM avant et après la dose, ainsi que le pourcentage de rehaussement de l'intensité du signal de lésion se sont accrus de façon importante ( $p < 0,001$ ) après l'injection de la seconde dose des deux dosages (doses cumulatives de 0,1 et 0,2 mmol/kg, respectivement). On a également constaté une hausse du nombre de lésions, ainsi qu'une amélioration de la perceptibilité des lésions, de la délimitation des bordures des lésions et de la certitude de l'analyste pour détecter ou exclure des lésions. Cela dit, une dose cumulative de 0,2 mmol/kg a entraîné une hausse du nombre de lésions comparable à celle d'une dose cumulative de 0,3 mmol/kg.

### **Enfants (âgés de 2 à 18 ans)**

MultiHance<sup>MD</sup> a également été évalué dans le cadre d'un essai en contrôle parallèle avec un agent de contraste à base de gadolinium approuvé auprès de 174 enfants recommandés pour une IRM du SNC. Les enfants ont reçu une dose unique de 0,1-mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> ou de l'agent de contraste à base de gadolinium approuvé. MultiHance<sup>MD</sup> a été donné à 85 enfants (46 garçons et 39 filles) dont l'âge moyen était de 6,8 ans (soit de 4 jours à 17 ans) et l'origine ethnique était caucasienne (96 %) et noire (4 %). Les données démographiques étaient les mêmes pour les 89 enfants ayant reçu l'agent de contraste à base de gadolinium approuvé. Les séries d'images ont été évaluées à l'aveugle en tant qu'IRM sans accentuation de contraste seulement, IRM rehaussée d'un agent de contraste seulement et IRM sans accentuation de contraste et rehaussée d'un agent de contraste. Les résultats des examens par IRM rehaussée ont été comparés à ceux des examens avec injection d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé et des examens sans accentuation du contraste. L'analyse des diverses séries d'images reposait sur une hausse des NRD (notée selon une échelle de 4 points, soit limité, adéquat, bon ou excellent) et sur la variation du nombre de lésions.

MultiHance<sup>MD</sup> a également été évalué dans le cadre d'un essai en contrôle parallèle avec un agent de contraste à base de gadolinium approuvé auprès de 174 enfants recommandés pour une IRM du SNC. Les enfants ont reçu une dose unique de 0,1-mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> ou de l'agent de contraste à base de gadolinium approuvé. MultiHance<sup>MD</sup> a été donné à 85 enfants (46 garçons et 39 filles) dont l'âge moyen était de 6,8 ans (soit de 4 jours à 17 ans) et l'origine ethnique était caucasienne (96 %) et noire (4 %). Les données démographiques étaient les mêmes pour les 89 enfants ayant reçu l'agent de contraste à base de gadolinium approuvé. Les séries d'images ont été évaluées à l'aveugle en tant qu'IRM sans accentuation de contraste seulement, IRM rehaussée d'un agent de contraste seulement et IRM sans accentuation de contraste et rehaussée d'un agent de contraste. Les résultats des examens par IRM rehaussée ont été comparés à ceux des examens avec injection d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé et des examens sans accentuation du contraste. L'analyse des diverses séries d'images reposait sur une hausse des NRD (notée selon une échelle de 4 points, soit limité, adéquat, bon ou excellent) et sur la variation du nombre de lésions. La proportion d'enfants présentant une augmentation des NRD était plus élevée lorsqu'on comparait les images avant et après injection d'un agent de contraste avec les images sans accentuation du contraste, alors qu'elle était comparable après une dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> et la même dose d'un agent de contraste à base de gadolinium approuvé.

### **ARM**

MultiHance<sup>MD</sup> a été étudié lors de quatre essais cliniques multicentriques à l'aveugle (trois études de confirmation et une étude de soutien) auprès de 992 adultes ayant subi une ARM. Les patients de chaque étude ont reçu une seule injection intraveineuse de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> à raison de 2 mL/s.

Les trois études de confirmation visaient à comparer les résultats obtenus par les divers sujets lors d'une ARM avec rehaussement du contraste et d'une ARM sans rehaussement du contraste des artères carotides, du réseau artériel rénal et des artères iliaques externes. Une angiographie numérisée avec soustraction (ANS) a servi d'étalon de référence. Le but premier de ces comparaisons était de détecter une maladie sténoocclusive pertinente au plan clinique dans les artères des sujets (tableau 7).

<b>Tableau 7 : Efficacité diagnostique d'une sténose importante du point de vue clinique dans le cadre d'études de confirmation de phase III, sujets retenus au début de l'essai clinique</b>								
	Analyste 1 <sup>@</sup>		Analyste 2 <sup>@</sup>		Analyste 3 <sup>@</sup>		Sur place	
	ARM sans contraste	ARM avec contraste	ARM sans contraste	ARM avec contraste	ARM sans contraste	ARM avec contraste	ARM sans contraste	ARM avec contraste
<b>Artères périphériques (étude MH-103)</b>								
Vrai positif (VP)	314	527	590	786	389	657	359	552
Vrai négatif (VN)	2273	2809	2096	2619	2504	2763	1853	2719
Faux positif (FP)	589	138	724	301	313	177	1266	409
Faux négatif (FN)	631	449	350	185	537	318	541	344
Sensibilité VP/(VP+FN)	33,2 %	54,0 %*	62,8 %	80,9 %*	42,0 %	67,4 %*	39,9 %	61,6 %*
Spécificité VN/(VN+FP)	79,4 %	95,3 %*	74,3 %	89,7 %*	88,9 %	94,0 %*	59,4 %	86,9 %*
Exactitude (VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)	68,0 %	85,0 %*	71,4 %	87,5 %*	77,3 %	87,4 %*	55,0 %	81,3 %*
<b>Artères rénales (étude 43,779-11)</b>								
Vrai positif (VP)	55	119	66	149	87	147	60	153
Vrai négatif (VN)	214	296	276	302	248	286	204	299
Faux positif (FP)	103	22	41	17	71	34	135	42
Faux négatif (FN)	140	79	133	51	110	52	122	29
Sensibilité VP/(VP+FN)	28,2 %	60,1 %*	33,2 %	74,5 %*	44,2 %	73,9 %*	33,0 %	84,1 %*
Spécificité VN/(VN+FP)	67,5 %	93,1 %*	87,1 %	94,7 %*	77,7 %	89,4 %*	60,2 %	87,7 %*
Exactitude (VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)	52,5 %	80,4 %*	66,3 %	86,9 %*	64,9 %	83,4 %*	50,7 %	86,4 %*
<b>Artères supraaortiques extracrâniennes (étude B19036/062)</b>								
Vrai positif (VP)	171	173	225	222	228	259	128	164
Vrai négatif (VN)	1934	2277	1935	2137	1961	2185	1668	2251
Faux positif (FP)	454	156	396	250	422	241	780	220
Faux négatif (FN)	131	126	71	77	71	41	148	118
Sensibilité VP/(VP+FN)	56,6 %	57,9 % <sup>#</sup>	76,0 %	74,2 % <sup>#</sup>	76,3 %	86,3 %*	46,4 %	58,2 %*
Spécificité VN/(VN+FP)	81,0 %	93,6 %*	83,0 %	89,5 %*	82,3 %	90,1 %*	68,1 %	91,1 %*
Exactitude (VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)	78,3 %	89,7 %*	82,2 %	87,8 %*	81,6 %	89,7 %*	65,9 %	87,7 %*
Sténose importante sur le plan clinique, soit $\geq 51$ % des artères périphériques et du réseau rénal et $\geq 60$ % des artères supraaortiques extracrâniennes.								
Les sujets retenus au début de l'essai clinique sont les sujets qui ont subi tous les examens par ARM avant et après la dose et une ANS intra-artérielle.								
<b>Pour l'étude des artères périphériques (MH-103)</b> , 272 patients et 4003 vaisseaux ont été évalués à l'aide de 983 segments malades et de 58 segments techniquement inadéquats lors d'une ANS hors site.								
<b>Pour l'étude des artères rénales (43,779-11)</b> , 269 patients et 528 vaisseaux ont été évalués à l'aide de 200 segments malades et quatre segments techniquement inadéquats lors d'une ANS hors site des principales artères rénales.								
<b>Pour l'étude des artères supraaortiques extracrâniennes (B19036/062)</b> , 238 patients et 2918 vaisseaux ont été évalués à l'aide de 304 segments malades et 168 segments techniquement inadéquats lors d'une ANS hors site.								
<sup>@</sup> Les 3 analystes à l'aveugle de chaque étude sont propres à cette étude.								
* Variation importante sur le plan statistique entre ARM avec et sans contraste ( $p < 0,001$ selon le test McNemar).								
<sup>#</sup> différent sur le plan statistique.								

Selon les résultats des essais de confirmation, les injections bolus (2 mL/s) par voie intraveineuse de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> :

- améliorent grandement l'efficacité technique de l'ARM des artères supraaortiques extracrâniennes, rénales et périphériques (jusqu'aux artères de veau), en permettant une hausse significative du nombre de segments vasculaires adéquatement présentés et une amélioration importante de la présentation de l'écoulement sanguin, surtout dans les plus petits vaisseaux où le débit sanguin provenant des artères est plus lent, ce qui améliore les chances de détecter une importante maladie sténoocclusive;
- améliorent grandement l'efficacité diagnostique de l'ARM des artères supraaortiques extracrâniennes, rénales et périphériques; plus particulièrement, l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> a entraîné :
  - une hausse statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de la sensibilité, de la spécificité et de l'exactitude diagnostiques par rapport à l'ARM sans accentuation du contraste dans la détection d'une importante maladie vasculaire sténoocclusive ( $\geq 51\%$ ) des artères rénales et périphériques;
  - une hausse statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de la spécificité et de l'exactitude diagnostiques par rapport à l'ARM sans accentuation du contraste dans la détection d'une importante maladie vasculaire sténoocclusive ( $\geq 60\%$ ) des artères supraaortiques extracrâniennes;
- améliorent la fiabilité de l'ARM des artères supraaortiques extracrâniennes, rénales et périphériques, comme le démontrent la concordance accrue de l'opinion des analystes et les valeurs Kappa plus élevées;
- améliorent l'évaluation par ARM des troubles vasculaires connexes, comme des anévrismes;
- améliorent l'efficacité diagnostique de l'ARM dans la détection d'une circulation collatérale lors de l'évaluation d'une maladie occlusive des artères périphériques;
- réduisent le taux de défaillance technique (TDT) lors de l'évaluation des artères rénales segmentaires et accessoires par rapport à l'ARM sans accentuation du contraste.

De son côté, l'étude de soutien indique que l'injection bolus (2 mL/s) par voie intraveineuse de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> rend l'ARM des artères du pied beaucoup plus précise dans la présentation des vaisseaux et des lésions sténoocclusives.

### **Effets sur le cœur**

Une étude prospective croisée à simple insu avec groupe témoin (placebo) a été menée auprès d'un échantillon aléatoire en utilisant le double de la dose recommandée de MultiHance<sup>MD</sup> (soit 0,2 mmol/kg). Les sujets sont notamment des volontaires en santé et des patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Les composantes de l'ECG ont été mesurées dans le cadre d'une surveillance continue assurée par 12 dérivations.

En ce qui concerne les intervalles QTc après correction individualisée, les hausses entraînant une préoccupation clinique possible ( $> 30$  msec) étaient moins fréquentes que les baisses de même magnitude. Cette tendance était manifeste après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et du placebo. La proportion des sujets présentant diverses préoccupations cliniques possibles était comparable après

l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et du placebo. Pour ce qui est de MultiHance<sup>MD</sup>, on n'a observé aucune hausse > 60 msec dans les 15 minutes suivant la dose (par rapport à 1/44, 2,3 % après le placebo). La seule hausse > 60 msec (1/47, 2,1 %), provoquée par MultiHance<sup>MD</sup>, est survenue entre 15 minutes et deux heures suivant la dose. Aucune hausse de >60 msec ne s'est produite entre 2 et 24 heures après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>, alors qu'un sujet (1/44, 2,3 %) a présenté une hausse > 60 msec pendant la même période après l'administration du placebo.

En ce qui concerne les intervalles QTc après correction de Bazett, les hausses entraînant une préoccupation clinique possible (> 30 msec) étaient plus fréquentes que les baisses de même magnitude. Cette tendance était manifeste après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et du placebo. La proportion des sujets présentant diverses préoccupations cliniques possibles était légèrement plus élevée après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> qu'après l'administration du placebo. Tant dans le cas de MultiHance<sup>MD</sup> que dans celui du placebo, les hausses > 60 msec ont tendance à survenir plus fréquemment dans les deux heures suivant l'administration de l'agent étudié (MultiHance<sup>MD</sup> : 4/47, 8,5 %; placebo : 2/44, 4,5 %); dans les deux heures suivant la dose, seuls deux autres sujets ont présenté une hausse > 60 msec après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup> et un autre sujet après l'administration du placebo.

Le tableau 8 résume les variations des intervalles QTc entre les données de base et celles présentant une importance clinique possible (> 30 msec) dans les 15 minutes, deux heures ou 24 heures suivant la dose, selon les lectures automatisées.

<b>Tableau 8 : ECG continu à 12 dérivations : Variations d'importance clinique possible – Intervalles QTc – Lecture automatisée – Étude 43,779-12</b>						
	Nombre de sujets (%)					
	Volontaires en santé		Patient souffrant de maladie cardiovasculaire		Tous les sujets	
Intervalle	Placebo (N=23)	MultiHance (N=24)	Placebo (N=21)	MultiHance (N=23)	Placebo (N=44)	MultiHance (N=47)
<b>Correction individuelle</b>						
1 min à 15 min après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	2 (8,7)	2 (8,3)	2 (9,5)	3 (13,0)	4 (9,1)	5 (10,6)
Baisse > 60 msec	0	0	0	0	0	0
Hausse > 30 à 60 msec	0	0	2(9,5)	2 (8,7)	2 (4,5)	2 (4,3)
Hausse > 60 msec	0	0	1 (4,8)	0	1 (2,3)	0
1 min à 2 h après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	3 (13,0)	3 (12,5)	3 (14,3)	5 (21,7)	6 (13,6)	8 (17,0)
Baisse > 60 msec	0	0	1 (4,8)	0	1 (2,3)	0
Hausse > 30 à 60 msec	0	1 (4,2)	2 (9,5)	4 (17,4)	2 (4,5)	5 (10,6)
Hausse > 60 msec	0	1 (4,2)	1 (4,8)	0	1 (2,3)	1 (2,1)
1 min à 24 h après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	9 (39,1)	7 (29,2)	4 (19,0)	11 (47,8)	13 (29,5)	18 (38,3)
Baisse > 60 msec	1 (4,3)	0	3 (14,3)	0	4 (9,1)	0
Hausse > 30 à 60 msec	4 (17,4)	3 (12,5)	4 (19,0)	8 (34,8)	8 (18,2)	11 (23,4)
Hausse > 60 msec	0	1 (4,2)	2 (9,5)	0	2 (4,5)	1 (2,1)
<b>Correction de Bazett</b>						
1 min à 15 min après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	1 (4,3)	0	1(4,8)	1 (4,3)	2 (4,5)	1 (2,1)
Baisse > 60 msec	0	0	1 (4,8)	0	1 (2,3)	0
Hausse > 30 à 60 msec	3 (13,0)	4 (16,7)	2 (9,5)	6(26,1)	5 (11,4)	10 (21,3)
Hausse > 60 msec	0	0	2 (9,5)	2 (8,7)	2 (4,5)	2 (4,3)

1 min à 2 h après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	1 (4,3)	0	2 (9,5)	1 (4,3)	3 (6,8)	1 (2,1)
Baisse > 60 msec	0	0	1 (4,8)	0	1 (2,3)	0
Hausse > 30 à 60 msec	3 (13,0)	3 (12,5)	2 (9,5)	7 (30,4)	5 (11,4)	10 (21,3)
Hausse > 60 msec	0	2 (8,3)	2 (9,5)	2 (8,7)	2 (4,5)	4 (8,5)
1 min à 24 h après la dose						
Baisse > 30 à 60 msec	2 (8,7)	1 (4,2)	1 (4,8)	2 (8,7)	3 (6,8)	3 (6,4)
Baisse > 60 msec	0	0	2 (9,5)	0	2 (4,5)	0
Hausse > 30 à 60 msec	6 (26,1)	7 (29,2)	3 (14,3)	8 (34,8)	9 (20,5)	15 (31,9)
Hausse > 60 msec	0	2 (8,3)	3 (14,3)	4 (17,4)	3 (6,8)	6 (12,8)
Écart normal : Intervalle QT et QTc – 320 – 450 msec						
Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois dans une période dans le cadre de la plus grande hausse et de la plus grande baisse.						

Une analyse rétrospective a été menée auprès de plus de 1 000 patients ayant fait l'objet d'une surveillance intermittente à l'aide de 12 dérivations. La plupart des variations sont survenues dans l'intervalle < 20 msec, étaient réparties également entre les hausses et les baisses de même magnitude et ressemblaient aux variations constatées après l'administration du placebo.

Le pourcentage des patients qui présentaient une variation des intervalles QTc entre 31 et 60 msec s'est avéré faible (généralement < 5 %), et aucune tendance particulière n'est ressortie d'un intervalle à l'autre. Les variations > 60 msec se sont produites de façon sporadique chez < 1 % des patients. Encore une fois, le pourcentage des patients ayant présenté une hausse était semblable à celui des patients ayant présenté une baisse.

Quant aux intervalles QT, > 75 % des patients d'un intervalle à l'autre n'ont présenté aucune variation ou une variation < 30 msec. Le pourcentage des patients présentant une hausse de 31 à 60 msec va de 5,9 % à 12,2 %. Les baisses de 31 à 60 msec ont oscillé entre 0 % et 11,2 %. Le nombre de variations > 60 msec était faible (< 3 %), et celles-ci survenaient de façon sporadique sans importance au plan clinique. Le pourcentage des patients présentant une hausse était semblable à celui des patients présentant une baisse.

## Sein

L'efficacité de MultiHance<sup>MD</sup> pour le dépistage des lésions malignes du sein a été évaluée dans le cadre d'un essai de détermination de la dose de phase II et d'un essai de confirmation de phase III. Dans chaque essai, les résultats de MultiHance<sup>MD</sup> ont été comparés à ceux de Magnevist, un comparateur actif, sur les plans technique et diagnostique (sensibilité, spécificité et valeurs prédictives). Magnevist est approuvé pour les examens d'IRM du sein avec injection d'un agent de contraste en Europe seulement. Les participantes aux deux essais étaient représentatives de la population chez laquelle ce produit de diagnostic est utilisé, c.-à-d., des patientes chez qui l'on soupçonnait un cancer du sein après une mammographie, une échographie ou les deux.

L'essai de phase II intitulé « A Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Three Different Doses of Gadobenate Dimeglumine (MultiHance<sup>®</sup>) in MRI of Breast Cancer » était une étude comparative à double insu, à répartition aléatoire et en groupes parallèles menée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de trois doses différentes de MultiHance<sup>MD</sup> (0,05, 0,1, 0,2 mmol/kg) et d'une dose témoin de Magnevist (0,1 mmol/kg) au cours d'un examen d'IRM chez des patientes chez qui l'on soupçonnait un cancer du sein. Le nombre de patientes dans chacun des quatre groupes variait de 47 à 49.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité (variations moyennes du score global de dépistage des lésions confirmées par l'histologie entre les images obtenues avant l'injection et après l'injection du produit de contraste) évalué par des examinateurs externes pour les trois doses de MultiHance<sup>MD</sup> a montré une tendance à la hausse significative avec l'augmentation de la dose et une différence statistiquement significative entre les doses de 0,05 et de 0,1 mmol/kg, mais pas entre les doses de 0,1 et de 0,2 mmol/kg. Dans l'essai, les résultats des paramètres d'efficacité sur le plan diagnostique (paramètres d'évaluation secondaires) appuient l'utilisation d'une dose unique de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup>; la dose de 0,1 mmol/kg a augmenté la sensibilité pour le dépistage des lésions sans nuire à la spécificité. Malgré la tendance observée avec le principal paramètre d'évaluation qualitatif, la dose de 0,1 mmol/kg a été sélectionnée pour des évaluations plus approfondies, d'après les résultats comparables sur le plan diagnostique entre les doses de 0,1 et de 0,2 mmol/kg, et en raison de la mesure de minimisation des risques qui consiste à utiliser la dose la plus faible possible à cause du risque de FSN associé à l'exposition à un agent de contraste à base de gadolinium.

L'essai confirmatoire intitulé « Phase III, Multicenter, Double-blind, Randomised, Crossover Study to Compare MultiHance<sup>®</sup> with Magnevis<sup>®</sup> in Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast (DETECT) » était une étude de phase III multicentrique, croisée, à répartition aléatoire et à double insu menée dans 17 établissements en Europe (15 centres) et en Chine (2 centres) de juillet 2007 à novembre 2009.

Le principal objectif de l'essai de confirmation de phase III était de montrer la supériorité de la dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> par rapport à la dose de 0,1 mmol/kg de Magnevis pour l'examen d'IRM du sein en ce qui concerne la sensibilité pour le dépistage des lésions malignes (taux de dépistage du cancer) en se basant sur les résultats de l'analyse d'histopathologie comme test de confirmation (test de référence).

Les patientes adultes qui présentaient au moins une lésion suspecte après une mammographie (catégories d'anomalie 3, 4 ou 5 selon la classification BI-RADS de l'ACR), une échographie (catégories d'anomalie 3, 4 ou 5 selon la classification BI-RADS de l'ACR), ou les deux, et qui devaient subir une biopsie ou une intervention chirurgicale ont été admises dans l'étude.

Dans cette étude croisée, chaque participante devait subir le même examen d'IRM du sein avec injection d'un agent de contraste à deux reprises dans un intervalle de 14 jours, avec un équipement d'IRM et des paramètres d'imagerie identiques; l'un des examens devait être fait avec MultiHance<sup>MD</sup> et l'autre, avec Magnevis, dans un ordre aléatoire. Chaque produit à l'étude était administré sous la forme d'une dose unique en bolus et chaque examen comprenait des séquences d'IRM sans rehaussement pondérées en T1 et en T2 avant l'administration de la dose de produit de contraste suivies de séquences d'IRM dynamique, rehaussées par le produit de contraste et pondérées en T1.

Les résultats histopathologiques des échantillons prélevés par biopsie ou par chirurgie ont été utilisés pour poser le diagnostic de confirmation de cancer du sein. Quand les lésions semblaient clairement bénignes et ne pouvaient pas être examinées par biopsie (un sous-groupe de patientes dont l'anomalie était de catégorie 3 selon la classification BI-RADS), elles étaient réévaluées 6 (± 2) mois plus tard par mammographie, échographie ou les deux à la fois.

Les analyses ont été planifiées de manière prospective au niveau lésionnel et au niveau des régions mammaires (5 régions/sein). La lecture centralisée des images des examens de RM par des lecteurs qualifiés a été faite par trois radiologistes indépendants chevronnés non affiliés aux établissements où se déroulaient l'étude et qui ignoraient quel produit était utilisé dans chacun des examens d'IRM. Ces trois lecteurs étaient des radiologistes certifiés ayant de 5 à 10 années d'expérience en imagerie par RM du sein. Une fois la lecture à l'insu terminée, le processus de validation a été mené à l'insu par un autre

radiologiste chevronné indépendant non affilié aux établissements qui participaient à l'étude; le processus de validation consistait à apparier les lésions, c.-à-d. à faire correspondre les lésions identifiées par les lecteurs des IRM qui ignoraient quel produit était utilisé aux lésions diagnostiquées à l'aide du test de référence.

Les 162 personnes admises à l'étude étaient des femmes dont l'âge moyen était de 52,8 ans (24 à 87 ans). Les patientes étaient majoritairement de race blanche (79,6 %) et avaient un poids moyen de 67,09 kg (41 à 110 kg) et avaient une taille moyenne de 163,8 cm (131 à 184 cm). La majorité des patientes (84,6 %) ont subi une IRM du sein en raison d'un diagnostic incertain après une mammographie et une échographie et avant la confirmation histopathologique ou pour la stadification du cancer en cas de résultat non équivoque de la mammographie et de l'échographie avant la confirmation histopathologique. Les résultats sur l'efficacité (analyse par paires) étaient basés sur l'analyse des lectures à l'insu des images de 138 participantes pour lesquelles on disposait des données obtenues par IRM avec injection d'un agent de contraste et des données provenant du test de référence.

La sensibilité a été définie comme le nombre de lésions malignes du sein identifiées par le lecteur sur le nombre total de lésions malignes identifiées à l'aide du test de référence (vrais positifs et faux négatifs). La spécificité a été définie comme le nombre de lésions bénignes du sein identifiées par le lecteur sur le nombre total de lésions bénignes du sein identifiées à l'aide du test de référence (vrais négatifs et faux positifs).

Les résultats de l'étude ont montré que l'efficacité de MultiHance<sup>MD</sup> était supérieure à celle de Magnevist pour presque tous les paramètres mesurés. Plus particulièrement :

- La dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> était supérieure à la dose de 0,1 mmol/kg de Magnevist pour l'examen d'IRM du sein en ce qui concerne le dépistage des lésions malignes (sensibilité pour le dépistage du cancer, le principal paramètre d'évaluation), lorsqu'on utilisait l'histopathologie comme test de confirmation de référence au niveau lésionnel. La supériorité de MultiHance<sup>MD</sup> était très significative ( $p \leq 0,0003$ ) en ce qui concerne le critère de la sensibilité au niveau lésionnel (91,7 % à 94,4 % vs 79,9 % à 83,3 %) pour les trois lecteurs (tableau 9).
- Si les lésions bénignes non détectées par l'IRM étaient considérées comme des faux positifs, comme dans l'analyse prévue à l'origine, la spécificité pour le dépistage des lésions malignes par l'IRM avec injection de MultiHance<sup>MD</sup> variait de 59,7 à 66,7 %, tandis qu'avec l'injection de Magnevist, la spécificité variait de 30,6 à 58,3 %. La spécificité pour le dépistage des lésions cancéreuses devait être fondée sur l'exclusion indiquée de certaines lésions malignes et, par conséquent, une analyse ponctuelle supplémentaire de la spécificité comprenant seulement les lésions faussement positives qui ont été appelées malignes, mais qui étaient en fait bénignes ou qui n'étaient pas des lésions a été menée afin d'obtenir des valeurs de spécificité qui reflétaient plus justement les résultats de l'examen du sein par IRM sur le plan diagnostique. Dans ce cas, la spécificité du dépistage des lésions malignes par l'IRM avec injection de MultiHance<sup>MD</sup> variait de 83,0 à 85,4 %, tandis qu'avec l'injection de Magnevist, la spécificité variait de 45,8 à 75,5 %. La différence sur le plan de la spécificité entre MultiHance<sup>MD</sup> et Magnevist était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) pour les trois lecteurs (tableau 9).
- Les taux de surdépistage des lésions malignes (c.-à-d., les lésions identifiées à l'examen par IRM, mais qui ne sont pas confirmées par l'histopathologie) allaient de 5,8 à 12,7 % avec MultiHance<sup>MD</sup>, tandis qu'ils variaient de 5,8 à 23,4 % avec Magnevist, selon le lecteur; les taux de lésions bénignes diagnostiquées à tort comme des lésions malignes allaient de 2,6 à 4,0 % avec MultiHance<sup>MD</sup> tandis qu'ils variaient de 4,9 à 11,9 % avec Magnevist, selon le lecteur.

- La sensibilité pour le dépistage de régions mammaires malignes (paramètre d'évaluation secondaire) était toujours significativement plus élevée avec MultiHance<sup>MD</sup> (92,8 à 96,4 % [ $p \leq 0,0011$ ]) qu'avec Magnevist (82,7 à 85,6 %) (tableau 9).
- Pour l'IRM du sein, MultiHance<sup>MD</sup> était supérieur à Magnevist en ce qui concerne l'exactitude ( $p < 0,0001$ ), la valeur prédictive positive ( $p < 0,0057$ ) et la valeur prédictive négative ( $p < 0,0001$ ) pour les trois lecteurs au niveau lésionnel et au niveau des régions mammaires.
- Quand d'autres analyses au niveau de la patiente ont été réalisées (paramètre d'évaluation secondaire), la sensibilité supérieure de la dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> (89,7 % - 93,5 %) a été confirmée pour le dépistage du cancer, comparativement à la même dose de Magnevist (74,8 % - 79,4 %) (tableau 9).
- Des différences statistiquement significatives du taux de dépistage du cancer au niveau lésionnel ont été observées entre l'IRM avec injection de MultiHance<sup>MD</sup> et la mammographie (94,3 à 95,9 % vs 77,9 %), l'échographie (91,9 à 93,5 % vs 72,4 %) et la mammographie combinée à l'échographie (91,6 à 94,4 % vs 82,5 %) pour les trois lecteurs. Aucune différence n'a été observée entre l'IRM avec injection de Magnevist et la mammographie (81,1 à 85,2 % vs 77,9 %), l'échographie (77,2 à 82,1 % vs 72,4 %) et la mammographie combinée à l'échographie (79,7 à 83,2 % vs 82,5 %), en ce qui concerne la sensibilité pour le dépistage du cancer du sein.
- La dose de 0,1 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> était supérieure à la dose de 0,1 mmol/kg de Magnevist pour l'examen d'IRM du sein en ce qui concerne les résultats obtenus sur le plan technique. Le pourcentage moyen de rehaussement maximal de l'intensité du signal pour les lésions malignes et bénignes était significativement plus élevé pour MultiHance<sup>MD</sup> que pour Magnevist et une préférence statistiquement significative ( $p \leq 0,0003$ ) a été notée pour MultiHance<sup>MD</sup> par rapport à Magnevist en ce qui concerne la visibilité des lésions, la délimitation des lésions et la préférence générale sur le plan diagnostique dans l'analyse statistique appariée.

**Tableau 9 : Lectures d'IRM en externe, analyse appariée des résultats obtenus sur le plan diagnostique, étude de phase III MH-131**

	Lecteur 1		Lecteur 2		Lecteur 3	
	MultiHance	Magnevist	MultiHance	Magnevist	MultiHance	Magnevist
<b>Analyse au niveau lésionnel (N = 136 patientes)</b>						
Vrais positifs	132	115	134	116	136	120
Vrais négatifs	43	35	46	42	48	22
Faux positifs	29	37	26	30	24	50
Faux négatifs	12	29	10	28	8	24
Sensibilité	91,7 %*	79,9 %	93,1 %*	80,6 %	94,4 %*	83,3 %
Spécificité <sup>a</sup>	59,7 %	48,6 %	63,9 %	58,3 %	66,7 %*	30,6 %
Exactitude	81,0 %*	69,4 %	83,3 %*	73,1 %	85,2 %*	65,7 %
Valeur prédictive positive	82,0 %*	75,7 %	83,8 %*	79,5 %	85,0 %*	70,6 %
Valeur prédictive négative	78,2 %*	54,7 %	82,1 %*	60,0 %	85,7 %*	47,8 %
<b>Analyse au niveau des régions mammaires - 5 régions/sein (N = 138 patientes<sup>b</sup>)</b>						
Vrais positifs	129	115	133	116	134	119
Vrais négatifs	1 228	1 214	1 218	1 202	1 200	1 162
Faux positifs	13	27	23	39	41	79
Faux négatifs	10	24	6	23	5	20
Sensibilité	92,8 %*	82,7 %	95,7 %*	83,5 %	96,4 %*	85,6 %
Spécificité	99,0 %*	97,8 %	98,1 %*	96,9 %	96,7 %*	93,6 %
Exactitude	98,3 %*	96,3 %	97,9 %*	95,5 %	96,7 %*	92,8 %
Valeur prédictive positive	90,9 %*	81,0 %	85,3 %*	74,8 %	76,6 %*	60,1 %
Valeur prédictive négative	99,2 %*	98,1 %	99,5 %*	98,1 %	99,6 %*	98,3 %
<b>Analyse au niveau de la patiente (N = 107 patients ayant une lésion maligne confirmée par l'histopathologie)</b>						
Patientes dont le résultat est un vrai positif (sensibilité) <sup>c</sup>	96 (89,7 %*)	80 (74,8 %)	100 (93,5 %*)	83 (77,6 %)	98 (91,6 %*)	85 (79,4 %)
Patientes dont le résultat est un faux négatif <sup>d</sup>	11 (10,3 %)	27 (25,2 %)	7 (6,5 %)	24 (22,4 %)	9 (8,4 %)	22 (20,6 %)
FN en raison d'une mauvaise caractérisation <sup>e</sup>	4 (3,7 %)	12 (11,2 %)	0	8 (7,5 %)	1 (0,9 %)	9 (8,4 %)
FN en raison d'une mauvaise détection <sup>e</sup>	8 (7,5 %)	16 (15,0 %)	7 (6,5 %)	16 (15,0 %)	8 (7,5 %)	13 (12,1 %)
<p><b>Pour l'analyse au niveau lésionnel :</b> le nombre de lésions évaluées peut varier entre les trois lecteurs. Le dépistage des lésions malignes est basé sur le test de confirmation du diagnostic et les résultats d'IRM après le processus de validation.</p> <p><sup>a</sup> Les lésions bénignes non décelées par l'IRM ont été considérées comme des faux positifs dans l'analyse. La spécificité pour le dépistage des lésions cancéreuses devait être fondée sur l'exclusion indiquée de certaines lésions malignes et, par conséquent, une analyse ponctuelle supplémentaire de la spécificité comprenant seulement les lésions faussement positives qui ont été appelées malignes, mais qui étaient en fait bénignes ou qui n'étaient pas des lésions a été menée afin d'obtenir des valeurs de spécificité et d'exactitude qui reflétaient plus justement les résultats de l'examen du sein par IRM sur le plan diagnostique. Dans ce cas, la spécificité du dépistage des lésions malignes par l'IRM avec injection de MULTIHANCE variait de 83,0 à 85,4 %, tandis qu'avec l'injection de Magnevist, la spécificité variait de 45,8 à 75,5 %. {2.5 Clinical Overview (2013), Section 2.5.4.6.7, Table L, Ad hoc Lesion-level Paired Analysis}</p> <p><b>Pour les analyses au niveau des régions mammaires :</b> le dépistage des lésions malignes est fondé sur le diagnostic posé à l'aide du test de confirmation de référence et sur les résultats d'IRM après le processus de validation.</p> <p><sup>b</sup> Chez chacune des patientes, dix régions (5 régions par sein) ont été examinées, soit un total de 1 380 régions évaluées par lecteur.</p> <p><b>Pour l'analyse au niveau de la patiente :</b> fondée sur les résultats obtenus chez 107 patientes ayant des lésions malignes confirmées par l'histologie.</p> <p><sup>c</sup> Les patientes chez qui le résultat obtenu est un vrai positif sont celles chez qui toutes les lésions malignes ont été décelées, confirmées par l'histologie et correctement classées par IRM.</p> <p><sup>d</sup> Les patientes chez qui le résultat obtenu est un faux négatif sont celles chez qui au moins une lésion était un faux négatif (la malignité de la lésion a été confirmée par l'histologie, mais la lésion n'a pas été décelée par l'IRM, le diagnostic par l'IRM était erroné ou l'IRM n'était pas efficace sur le plan technique).</p> <p><sup>e</sup> Des lésions peuvent être comptées plusieurs fois.</p> <p>* Le résultat de l'IRM avec injection de MULTIHANCE est significativement supérieur à celui de l'IRM avec injection de Magnevist.</p>						

## Comparaison de deux doses de MultiHanceMD (0,10 mmol/kg et 0,05 mmol/kg) lorsqu'elles sont utilisées pour réaliser un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC)

Une étude rétrospective a été conduite pour comparer une dose de 0,05 mmol/kg et une dose de 0,10 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> dans le contexte clinique particulier d'une IRM du SNC, c'est-à-dire dans l'IRM de lésions intracrâniennes situées à l'extérieur du parenchyme cérébral (lésions extra-axiales non couvertes par la barrière hémato-encéphalique), indépendamment de l'intensité de champ de l'aimant et, lorsqu'un appareil de résonance magnétique 3.0 T est utilisé, que la lésion intracrânienne soit une lésion intra-axiale ou extra-axiale (c.-à-d. qu'elle se situe à l'intérieur ou à l'extérieur du parenchyme cérébral). Il a été confirmé que la dose de 0,05 mmol/kg de MultiHance<sup>MD</sup> n'est pas inférieure à la dose entière (0,1 mmol/kg) de l'agent utilisé dans l'IRM du SNC lorsqu'un appareil de résonance magnétique 3.0 T est utilisé ou lorsque des lésions extra-axiales doivent être évaluées.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité – aiguë

La toxicité aiguë du gadobénate de diméglumine a été évaluée sur des souris et des rats adultes, ainsi que sur des bébés rats, à l'aide d'une seule dose administrée par voie intraveineuse, intracérébrale et orale. Chez les chiens et les singes, on a administré des doses répétées par voie intraveineuse.

Les résultats des études de toxicité aiguë menées chez les souris et les rats sont résumés dans le tableau 10.

Espèce et voie d'administration	DL-50	Vitesse d'injection	Charge osmotique* en multiple de la dose destinée aux humains**
Souris Intraveineuse	5,7 mmol/kg	1 mL/min	50 à 100 fois
Intraveineuse	7,9 mmol/kg	0,2 mL/min	
Orale	25 mmol/kg		
Intracérébrale	0,4 mmol/kg		
Rat Intraveineuse	6,6 mmol/kg	6 mL/min	60 à 160 fois
Intraveineuse	9,2 mmol/kg	1 mL/min	
Orale	15 mmol/kg		
Intracisternale	0,29 mmol/kg		
Bébé rat Intraveineuse	9,0 mmol/kg		80 à 160 fois
Orale	19,1 mmol/kg		

\* La charge osmotique a été calculée comme suit : osmolalité du médicament × volume injecté par litre de sang

\*\* La dose clinique recommandée de 0,1 mmol/kg présente une charge osmotique de 3,82 mOsmol par litre de sang

Les doses toxiques varient selon la vitesse d'injection des solutions administrées aux animaux; une vitesse réduite entraîne une plus faible toxicité.

Les effets toxiques observés chez des animaux adultes et des nouveau-nés, y compris la mort, la dyspnée, la prostration et les convulsions, ont principalement été attribués à l'effet d'une charge osmotique élevée, et non directement au médicament. Puisque la charge osmotique de la solution administrée aux animaux était d'environ 50 à 100 fois plus élevée par rapport aux doses cliniques pour les humains, la marge d'innocuité est jugée adéquate.

Des études ont également permis d'évaluer la dose maximale tolérée (DMT) de gadobénate de diméglumine chez les chiens à l'aide d'une dose unique et de doses répétées, ainsi que chez les singes à l'aide de doses uniques progressives. Une dose de 6 mmol/kg dose s'est avérée toxique pour les chiens, mais une dose de 2 mmol/kg n'a généré qu'une légère baisse du poids corporel et qu'une légère hausse des enzymes sériques, mais aucune modification histopathologique.

Chez des macaques de Buffon, des doses de 7 et 8 mmol/kg se sont avérées toxiques, mais une dose de 6 mmol/kg a été bien tolérée et n'a pas entraîné de signe clinique ni de constatations macroscopiques à l'autopsie. La DMT a donc été fixée à 2 mmol/kg chez le chien et à 6 mmol/kg chez le macaque.

#### **Toxicité – chronique**

La toxicité des solutions de gadobénate de diméglumine 0,5 M et 0,25 M après un dosage répété a été étudiée chez les rats et les chiens après jusqu'à quatre semaines de doses quotidiennes. La toxicité de la solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M a été examinée chez le singe après 14 jours de doses quotidiennes. Les singes sont considérés comme le meilleur modèle animal pour évaluer le risque de toxicité chez les humains et l'extrapolation interspécifique en fonction de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et de l'aire sous la courbe (ASC) parce que la pharmacocinétique du gadobénate de diméglumine chez le singe ressemble à celle chez l'humain, surtout pour ce qui est de l'excrétion du gadobénate de diméglumine, qui se fait principalement par les reins.

Une étude de quatre semaines a été menée sur des rats à l'aide d'une injection intraveineuse de doses répétées de 0,3, 1,0 et 3,0 mmol/kg/jour d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M. Le plan d'étude prévoyait une période de récupération d'un mois sans médication pour évaluer la réversibilité des effets liés au médicament. Cette marge posologique correspond à environ 1 à 15 fois l'exposition humaine en fonction des valeurs  $C_{max}$  pour le gadobénate de diméglumine, et à environ 0,3, 1 et 3 fois l'exposition humaine en fonction des valeurs ASC pour le gadobénate de diméglumine. Cependant, à ces doses, les rats ont reçu environ 3 à 60 fois la charge osmotique chez l'humain à des doses cliniques. Les effets réversibles observés chez ces rats ont été une consommation d'eau accrue (considérée comme une réaction à l'injection intraveineuse de solutions très osmolaires) à des doses de 1,0 à 3,0 mmol/kg/jour, une légère hausse du taux de sodium et de chlorure dans le plasma à des doses de 1,0 à 3,0 mmol/kg/jour, une légère baisse du taux de potassium dans le plasma à une dose de 3,0 mmol/kg/jour et une baisse du taux de sodium et de chlorure dans les urines à une dose de 3,0 mmol/kg/jour. Les observations macroscopiques à l'autopsie sont notamment une incidence accrue de corps muqueux pâles et épaissis dans l'estomac liée à la minéralisation en calcium des couches superficielle et moyenne de la région glandulaire de l'estomac à des doses de 1,0 et 3,0 mmol/kg/jour. La pathogenèse de la minéralisation n'était pas claire. Les observations macroscopiques sont partiellement disparues après la période de récupération d'un mois. Ces constatations macroscopiques et liées à la chimie du sérum n'ont pas été observées chez les rats qui ont reçu des injections intraveineuses quotidiennes de la solution de gadobénate de diméglumine 0,25 M (0,5 à

2,0 mmol/kg/jour) pendant quatre semaines. Des reins de poids plus élevé ont été observés à la fin du traitement et à la fin de la période de récupération à des doses de 1,0 et 3,0 mmol/kg/jour.

Une vacuolisation liée à la dose partiellement réversible des tubules corticaux du rein, qui est l'effet fréquent et prévisible d'une administration intraveineuse de fortes doses d'un composé présentant une osmolarité élevée, a été observée à des doses de 1,0 et 3,0 mmol/kg/jour. Une vacuolisation épithéliale de la vessie a également été observée à ces doses. La vacuolisation minimale des cellules tubulo-rénales à une dose de 0,3 mmol/kg est disparue après une période de récupération de quatre semaines.

Une étude de quatre semaines a été menée sur des chiens à l'aide d'une injection intraveineuse de doses répétées de 0,25, 0,5, 1,0 et 2,0 mmol/kg/jour d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M. Le plan d'étude prévoyait une période de récupération d'un mois sans médication pour évaluer la réversibilité des effets liés au médicament. Cette marge posologique correspond à environ 0,6, 1, 3 et 8 fois l'exposition humaine en fonction des valeurs ASC pour le gadobénate de diméglumine. Les chiens ont reçu des doses représentant 2,5 à 40 fois la charge osmotique pour les humains à des doses cliniques. Les signes cliniques liés au médicament observés durant le traitement, particulièrement chez les groupes recevant une dose de 1 et 2 mmol/kg/jour, sont notamment des tremblements pendant l'injection, des vomissements après l'injection, un léchage des lèvres pendant l'injection, la consommation d'eau tout de suite après l'injection et l'apparition occasionnelle d'un comportement discret/tranquille, surtout pendant la première semaine de traitement. Aucun signe clinique non lié au médicament n'a été constaté pendant la période de récupération. Une baisse importante du gain de poids et de l'alimentation non liée à la dose est survenue à des doses de 1 et 2 mmol/kg/jour; ces changements se sont inversés durant la période de récupération. Dans l'ensemble, le traitement n'a eu aucun effet sur la consommation d'eau. En outre, le médicament n'a eu aucun effet sur les examens ophtalmoscopiques ou les ECG, ni sur les paramètres hématologiques. L'activité de la phosphatase alcaline a presque doublé chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 2 mmol/kg/jour par rapport au groupe témoin à la 4<sup>e</sup> semaine, alors que l'activité moyenne du sérum glutamopyruvique transaminase était légèrement plus élevée chez les femelles ayant reçu une dose de 2 mmol/kg/jour à la 4<sup>e</sup> semaine. Une baisse générale liée à la dose du phosphore, du cholestérol et des phospholipides a été constatée chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 1 et 2 mmol/kg/jour, ce qui est probablement dû aux variations liées à la dose de l'alimentation à ces concentrations, et non au traitement directement. L'ensemble des données chimiques cliniques était normal à la fin de la période de récupération. Les électrolytes dans l'urine (sodium, potassium et chlorure) et la créatinine ont diminué chez les mâles ayant reçu une dose de 1 et 2 mmol/kg/jour et chez les femelles ayant reçu une dose de 2 mmol/kg/jour par rapport au groupe témoin à la 4<sup>e</sup> semaine; l'osmolarité a baissé chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 2 mmol/kg/jour. Les paramètres de l'analyse d'urine sont revenus à la normale pendant la période de récupération.

Aucune constatation macroscopique liée au traitement n'a été faite à l'autopsie, et aucun effet n'a été décelé sur les frottis de la moelle osseuse. Les mâles ayant reçu une dose de 2 mmol/kg/jour présentaient des reins de poids moyen plus élevé. De légers changements hépatiques ont été constatés chez les mâles à une dose de 1 mmol/kg/jour et chez les femelles à une dose de 2 mmol/kg/jour; ainsi, on a observé une inflammation des cellules centrolobulaires accompagnée d'une vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires. Chez le chien, les mâles et les femelles ont présenté une incidence liée à la dose et un certain degré de vacuolisation des tubules corticaux du rein à des doses de 0,5, 1 et 2 mmol/kg/jour. La vacuolisation des tubules corticaux du rein est un effet fréquent et prévisible d'une forte administration intraveineuse d'une solution présentant une osmolarité élevée. Tous les changements microscopiques avaient disparu à la fin de la période de récupération. La dose sans effet

observée (DSEO) chez le chien après une administration intraveineuse quotidienne d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M pendant quatre semaines est de 0,25 mmol/kg/jour.

Une étude de 14 jours a été menée sur des singes à l'aide d'une injection intraveineuse de doses répétées de 0,25, 1,0 et 3,0 mmol/kg/jour d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M. Selon les valeurs ASC, cette marge posologique correspond à environ 1, 4 et 15 fois l'exposition humaine. Ces doses respectives ont fourni 2,5, 10 et 30 fois la charge osmotique qui est donnée aux humains à des doses cliniques. L'administration d'une solution de gadobénate de diméglumine 0,5 M a entraîné une perte d'appétit chez les femelles à une dose de 3,0 mmol/kg/jour et une perte de poids chez les femelles à une dose de 1 ou 3 mmol/kg/jour. On n'a constaté aucun signe clinique lié au médicament, aucun trouble oculaire, aucune variation électrocardiographique ou hématologique, aucune modification de la chimie clinique ni de l'analyse d'urine. À l'autopsie, une hausse liée à la dose du poids moyen absolu ou relatif des reins a été observée chez les mâles et les femelles après deux semaines de traitement à une dose de 1,0 ou 3,0 mmol/kg/jour par rapport au groupe témoin. Aucune différence de poids n'a été mesurée à une dose de 0,25 mmol/kg/jour. Un poids accru des reins attribuable à l'incidence de la dose donnée et au degré de vacuolisation des tubules corticaux du rein a été observé chez les singes ayant reçu une dose de 1,0 ou 3,0 mmol/kg/jour. Une vacuolisation minimale des cellules des îlots pancréatiques des singes ayant reçu une dose de 3,0 mmol/kg/jour est également attribuée au traitement. Aucun changement n'a été observé chez les singes recevant une dose de 0,25 mmol/kg/jour. La vacuolisation des tubules corticaux du rein est un effet fréquent et prévisible de l'administration de fortes doses d'une solution présentant une osmolarité élevée. L'ampleur de l'exposition systémique au gadobénate de diméglumine chez les singes a été généralement caractérisée par la cinétique linéaire sans lien avec la dose en fonction d'une marge posologique de 0,25 à 3,0 mmol/kg/jour. Aucune accumulation n'a été observée chez les animaux des deux sexes aux doses étudiées. Selon les résultats obtenus, la dose sans effet observé (DSEO) a été établie à 0,25 mmol/kg/jour dans le cadre de cette étude.

Des études récentes menées chez des rats en santé auxquels on avait injecté de façon répétée des ACBG linéaires ou macrocycliques ont montré qu'à l'IRM, les agents linéaires étaient associés à une hyperintensité progressive et persistante sur les séquences pondérées en T1 des noyaux profonds du cervelet. Aucun rehaussement du signal dans le globus pallidus n'a été observé chez les animaux. Dans le cas des ACBG macrocycliques, aucun changement de l'intensité du signal dans les séquences des noyaux profonds du cervelet ou du globus pallidus n'a été constatée.

Les résultats quantitatifs obtenus à l'aide de la spectrométrie de masse ont montré que les concentrations totales de gadolinium étaient significativement plus élevées dans le cas des ACBG linéaires que dans celui des ACBG macrocycliques. Ces études n'ont mis en évidence aucun changement comportemental anormal évoquant une toxicité neurologique.

#### **Génotoxicité :**

MultiHance<sup>MD</sup> s'est révélé non mutagène lors d'une série de tests *in vitro* : test d'Ames sur *S. typhimurium* et *E. coli*, mutation génétique dans des cellules mammaliennes (cellules de hamster V79); mutation chromosomique (lymphocytes humains), atteinte de l'ADN (conversion génique dans *Saccharomyces cerevisiae*, synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules humaines); de même que lors de tests *in vivo* (test du micronoyau chez le rat, à 5 mmol/kg).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**MULTIHANCE<sup>MD</sup>**

### **Injection de gadobénate de diméglumine**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MultiHance<sup>MD</sup>** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MultiHance<sup>MD</sup>**.

### Mises en garde et précautions importantes

- Informez votre professionnel de la santé si vous êtes atteint(e) d'une affection appelée anémie hémolytique, qui comprend la drépanocytose. Si vous êtes atteint(e) de l'une ou l'autre de ces affections sanguines, MultiHance<sup>MD</sup> risque de l'aggraver. Ce médicament n'a pas été étudié chez les personnes atteintes de ces affections.
- Comme avec les autres produits de contraste similaires à MultiHance<sup>MD</sup>, une réaction allergique peut se produire. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions allergiques, d'asthme ou de troubles respiratoires allergiques, le traitement par MultiHance<sup>MD</sup> peut provoquer une réaction allergique grave potentiellement mortelle, y compris une réaction cardiaque. Vous resterez en observation pendant au moins une heure après l'administration du produit. Des réactions allergiques graves, qui peuvent être mortelles, sont susceptibles de se produire après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants : difficulté à respirer, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, écoulement nasal, enflure du visage, de la langue ou de la gorge ou battements du cœur très rapides. Il se peut que votre professionnel de la santé vous garde en observation pendant plusieurs heures après l'administration de MultiHance<sup>MD</sup>. Il le fera si vous avez déjà eu une allergie ou une réaction à un médicament par le passé.
- Si vous avez des problèmes de rein, vous pourriez être atteint(e) d'une maladie rare appelée **Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN)** après avoir reçu un médicament comme MultiHance<sup>MD</sup>. La peau de la personne atteinte de FSN s'épaissit et devient rugueuse et dure, ce qui rend difficile la flexion des articulations. La FSN peut se propager à d'autres parties de l'organisme et même causer la mort. Les patients qui ont des problèmes de rein ne doivent pas utiliser MultiHance<sup>MD</sup> à moins que leur professionnel de la santé ne soit d'avis que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir reçu MultiHance<sup>MD</sup> :
  - enflure, durcissement et resserrement de la peau;
  - plaques rouges ou foncées sur la peau;
  - peau qui brûle ou qui démange;
  - taches jaunes sur le blanc des yeux;
  - raideur des articulations, difficulté à bouger ou à tendre les bras, les mains, les jambes ou les pieds;
  - douleur profonde dans l'os de la hanche ou dans les côtes;
  - faiblesse musculaire.

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé après vous avoir administré MultiHance<sup>MD</sup>, si vous présentez un risque d'être atteint(e) de FSN. Il pourrait vous administrer une dose plus faible et attendre plus longtemps avant de vous administrer de nouveau le médicament.

### Pour quoi MultiHance<sup>MD</sup> est-il utilisé?

MultiHance<sup>MD</sup> est un agent de contraste utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, il est utilisé pour :

- réaliser un IRM du cerveau, de la colonne vertébrale et des régions avoisinantes.

Chez les adultes, il est aussi utilisé pour :

- réaliser une angiographie par résonance magnétique (ARM) des vaisseaux sanguins.

- réaliser un IRM du sein.

### **Comment MultiHance<sup>MD</sup> agit-il?**

MultiHance<sup>MD</sup> fait paraître les tissus plus clairs, ce qui permet à votre professionnel de la santé de repérer les tissus anormaux pendant les examens d'IRM ou d'ARM.

### **Quels sont les ingrédients dans MultiHance<sup>MD</sup>?**

Ingrédients médicinaux : gadobénate de diméglumine

Ingrédients non médicinaux : eau pour l'injection

### **MultiHance<sup>MD</sup> est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

MultiHance<sup>MD</sup> est offert en solution injectable contenant 529 mg/mL de gadobénate de diméglumine.

### **Ne prenez pas MultiHance<sup>MD</sup> si :**

Si vous êtes allergique au gadobénate de diméglumine ou à tout ingrédient non médicamenteux de MultiHance<sup>MD</sup>.

MultiHance<sup>MD</sup> ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MultiHance<sup>MD</sup>, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes atteint(e) d'une affection appelée anémie hémolytique, qui comprend la drépanocytose;
- si vous avez des problèmes de rein;
- si vous avez des problèmes cardiaques;
- si vous avez déjà eu des convulsions;
- si vous avez déjà eu des troubles cérébraux, y compris une tumeur au cerveau;
- si vous êtes atteint(e) d'asthme ou d'une maladie respiratoire allergique;
- si vous avez déjà eu des allergies;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. MultiHance<sup>MD</sup> ne vous sera administré pendant la grossesse que si votre professionnel de la santé détermine que cela est absolument nécessaire. On ignore si MultiHance<sup>MD</sup> nuira au bébé à naître.
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

**Autres mises en garde à connaître :**

Accumulation de gadolinium dans le cerveau :

Des informations récentes montrent que le gadolinium, l'ingrédient médicinal contenu dans MultiHance<sup>MD</sup> peut s'accumuler dans le cerveau après plusieurs utilisations et :

- Son effet sur le cerveau est inconnu à l'heure actuelle.
- Votre professionnel de la santé :
  - déterminera avec soin s'il doit vous administrer ou non des doses répétées;
  - utilisera la dose la plus faible.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MultiHance<sup>MD</sup> :**

- Il n'y a pas d'interactions connues avec MultiHance<sup>MD</sup>.

**Comment prendre MultiHance<sup>MD</sup> :**

- MultiHance<sup>MD</sup> vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Il sera perfusé directement dans votre veine.
- Il vous sera administré avant ou pendant l'examen d'IRM.
- Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

- Votre professionnel de la santé déterminera la quantité de MultiHance<sup>MD</sup> que vous recevrez.
- La dose que vous recevrez dépendra de l'examen que vous devez subir et de votre poids.
- Votre professionnel de la santé utilisera la dose la plus faible possible.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de MultiHance<sup>MD</sup>, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MultiHance<sup>MD</sup>?**

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

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête,
- nausées,
- réactions au point d'injection,
- modification du goût,
- fièvre,
- étourdissements,
- vomissements,
- transpiration,
- sensation de chaleur,
- bouffées de chaleur,
- frissons,
- douleur abdominale,
- diarrhée,
- constipation,
- sensation cutanée anormale (picotements, fourmillements ou engourdissements),
- anxiété,
- confusion,
- soif,
- vision trouble,
- tintement d'oreilles,
- diminution de l'audition,
- sensation de fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques graves</b> potentiellement mortelles : difficulté à respirer, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, écoulement nasal, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, battements du cœur très rapides.			X
<b>Basse pression artérielle:</b> étourdissements, évanouissement.			X
<b>Fibrose systémique néphrogénique (FSN)</b> chez les patients atteints d'une maladie rénale : peau épaisse et dure (qui ressemble parfois à de la pelure d'orange), diminution du mouvement et de la flexibilité des bras ou des jambes, faiblesse musculaire, douleur articulaire et musculaire.			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

MultiHance<sup>MD</sup> doit être entreposé à la température ambiante (entre 15 et 25 °C), à l'abri de la lumière. Il ne doit pas être congelé. Jeter les portions inutilisées.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de MultiHance<sup>MD</sup> :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.braccoimaging.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-5820.

Le présent dépliant a été rédigé par Bracco Imaging Canada

Dernière révision : 18 octobre 2023