

Monographie de produit



VUEWAY^{MD}

gadopiciénol injectable

PRODUIT DE CONTRASTE POUR L'IMAGERIE PAR IRM

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1	INDICATIONS	5
1.1	PÉDIATRIE	5
1.2	GÉRIATRIE	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1	CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES	6
4.2	POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE	6
4.4	ADMINISTRATION	7
4.5	DOSE OUBLIÉE	8
5	SURDOSAGE	8
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1	POPULATIONS PARTICULIÈRES	11
7.1.1	GROSSESSE	11
7.1.2	ALLAITEMENT	12
7.1.3	ENFANTS ET ADOLESCENTS	12
7.1.4	PERSONNES ÂGÉES	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES	13
8.3	EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS	14
8.4	RÉSULTATS ANORMAUX AUX EXAMENS DE LABORATOIRE	15
8.5	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2	APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.3	INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT	16
9.4	INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT	16
9.5	INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT	16
9.6	INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE	17
9.7	INTERACTIONS MÉDICAMENT-EXAMENS DE LABORATOIRE	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	MODE D'ACTION	17
10.2	PHARMACODYNAMIE	17
10.3	PHARMACOCINÉTIQUE	18
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT	20

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
14.1	ÉTUDES CLINIQUES PAR INDICATION	22
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PARTIE I

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELLS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VUEWAY^{MD} est indiqué chez :

- les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus pour rehausser le contraste des clichés d'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de détecter et de visualiser des lésions associées à une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou à une vascularisation anormale dans :
 - le système nerveux central (SNC), soit le cerveau, le rachis et les tissus environnants;
 - le corps (tête et cou, thorax y compris les seins, abdomen y compris le foie et les reins, bassin y compris la prostate, et système musculosquelettique).

1.1 PÉDIATRIE

Pédiatrie (2 à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VUEWAY dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

Pédiatrie (< 2 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VUEWAY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans.

1.2 GÉRIATRIE

Gériatrie (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

VUEWAY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) augmentent le risque de FNS chez les patients présentant :

- une insuffisance rénale chronique grave (débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); ou
- une insuffisance rénale aiguë/lésion rénale aiguë.

Il faut éviter d'utiliser des ACBG chez ces patients, à moins que l'information diagnostique soit essentielle et ne puisse être obtenue par IRM sans rehaussement du contraste. La FNS peut entraîner une fibrose systémique mortelle ou incapacitante touchant la peau, les muscles et les organes internes.

Il faut réaliser une anamnèse et (ou) des épreuves de laboratoire pour dépister le dysfonctionnement rénal chez tous les patients. Il ne faut pas dépasser la dose recommandée d'ACBG (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**); il faut prévoir une période de temps suffisante pour l'élimination de l'agent de l'organisme avant toute nouvelle administration (voir **7 Mises en garde et précautions – Fonction rénale** et **7 Mises en garde et précautions – Appareil cutané**).

L'administration intrathécale des agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) peut provoquer des réactions graves, potentiellement mortelles et fatales. VUEWAY n'est pas approuvé pour une utilisation intrathécale (voir **7 Mises en garde et précautions – Risques liés à l'utilisation intrathécale**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

VUEWAY est réservé uniquement à l'administration intraveineuse.

L'élimination de VUEWAY est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est néanmoins recommandé pour acquérir des clichés à usage diagnostique. Il faut utiliser VUEWAY avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **3 Mises en garde et précautions importantes**, **7 Mises en garde et précautions – Généralités** et **7 Mises en garde et précautions – Fonction rénale**).

Il peut être préférable d'utiliser des agents macrocycliques chez certains patients, par exemple chez ceux dont la situation clinique particulière pourrait nécessiter d'envisager l'administration de doses répétées d'ACBG et chez d'autres patients potentiellement vulnérables, comme les enfants et les femmes enceintes (voir **7 Mises en garde et précautions**).

4.2 POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

La dose recommandée de VUEWAY chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus est de 0,1 mL/Kg de poids corporel (équivalant à 0,05 mmol/kg), administrée en bolus intraveineux manuellement ou à l'aide d'une pompe à perfusion compatible, à un débit d'environ 2 mL/seconde chez l'adulte et de 1 à 2 mL/seconde chez les patients pédiatriques.

La dose doit être calculée en fonction du poids corporel du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de poids corporel (voir tableau 1).

TABLEAU 1
VOLUME D'INJECTION DE VUEWAY EN FONCTION DU POIDS CORPOREL

POIDS CORPOREL (KG)	VOLUME (ML)
10	1
20	2
30	3
40	4
50	5
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10
110	11
120	12
130	13
140	14
150	15

PÉDIATRIE (2 À 18 ANS)

La dose recommandée de VUEWAY chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus est de 0,1 mL/kg de poids corporel (équivalent à 0,05 mmol/kg), administrée par voie intraveineuse en bolus pour toutes les indications. En raison des faibles volumes d'administration chez les patients pédiatriques, l'administration de VUEWAY doit être suivie d'un rinçage avec une solution saline normale afin d'assurer l'administration complète de l'agent de contraste.

L'innocuité et l'efficacité de VUEWAY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans.

GÉRIATRIE (> 65 ANS)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients gériatriques ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. La dose recommandée de VUEWAY est de 0,1 mL/kg de poids corporel (correspondant à 0,05 mmol/kg), administrée par voie intraveineuse en bolus.

4.4 ADMINISTRATION

- Utiliser une technique aseptique pour manipuler et administrer VUEWAY.
- Procéder à une inspection visuelle de VUEWAY pour déceler la présence de particules ou toute altération de la couleur avant l'administration, auquel cas il ne faut pas utiliser la solution.
- Si la solution à l'intérieur de la fiole s'est solidifiée parce que celle-ci a été exposée au froid, ramener la température de la fiole à la température ambiante avant d'utiliser VUEWAY, et vérifier si la solution est transparente, incolore à jaune, exempte de particules et que la couleur n'a pas changé.
- Ne pas mélanger à d'autres médicaments en raison du risque d'incompatibilité chimique.
- Amorcer la tubulure de perfusion avant l'utilisation.

- S'assurer de la perméabilité du cathéter et de la veine avant l'injection.
- Ne pas percer le bouchon en caoutchouc plus d'une fois.
- Aspirer VUEWAY dans une seringue à usage unique en appliquant une technique aseptique et l'utiliser immédiatement.
- Administrer VUEWAY en bolus intraveineux, manuellement ou à l'aide d'un injecteur haute pression compatible.
- Rincer la tubulure intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % USP après l'administration de VUEWAY.
- L'IRM avec agent de contraste peut débuter immédiatement après l'injection de VUEWAY.
- VUEWAY est offert en fiole unidose et en fiole multidose pour pharmacie. Les fioles pour pharmacie sont conçues pour prélever plusieurs doses à partir d'une même fiole. Mettre au rebut toute portion qui n'est pas utilisée dans les 24 heures après la ponction du bouchon.

4.5 DOSE OUBLIÉE

Sans objet.

5 SURDOSE

Les céphalées et les nausées ont été les effets indésirables le plus souvent signalés chez les sujets ayant reçu une seule dose de 0,3 mmol/kg de gadopicténol par voie intraveineuse (6 fois la dose de VUEWAY recommandée). VUEWAY a été bien toléré, de manière comparable à des doses plus faibles. Le gadopicténol peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**POUR OBTENIR L'INFORMATION LA PLUS RÉCENTE
POUR TRAITER UNE SURDOSE PRÉSUMÉE,
COMMUNIQUEZ AVEC LE CENTRE ANTIPOISON DE
VOTRE RÉGION OU AVEC LE NUMÉRO SANS FRAIS DE
SANTÉ CANADA, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).**

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TABLEAU 2
FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS ET COMPOSITION

VOIE D'ADMINISTRATION	FORME POSOLOGIQUE, TENEUR, COMPOSITION	INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX
Par voie intraveineuse	Solution 485,1 mg/mL (0,5 mmol/mL) gadopicténol	Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, tétraxétan, trométamol et eau pour injection

DESCRIPTION

VUEWAY est une solution aqueuse stérile, apyrogène, limpide, incolore à jaunâtre. VUEWAY est présenté en flacons unidoses en verre clair de type I de 3 mL, 7,5 mL, 10 mL et 15 mL, ainsi qu'en flacons multidoses en verre destinés à un usage en pharmacie (pharmacy bulk) de 30 mL, 50 mL et 100 mL, fermés par un bouchon élastomère en chlorobutyle et scellés par une capsule en aluminium sertie (voir [4.4 Administration](#)).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 Mises en garde et précautions importantes](#).

GÉNÉRALITÉS

Les procédures impliquant l'utilisation de VUEWAY doivent être réalisées par du personnel médical possédant la formation requise et une connaissance approfondie de la procédure spécifique à effectuer.

ACCUMULATION DE GADOLINIUM DANS LE CERVEAU

Les données actuelles donnent à penser que le gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après l'administration répétée d'ACBG. Le signal des images cérébrales pondérées en T₁ sans injection a été plus intense après l'administration de plusieurs doses d'ACBG à des patients dont la fonction rénale était normale. Du gadolinium a été décelé dans le tissu cérébral, plus particulièrement dans le noyau dentelé et dans le globus pallidus, après l'administration de doses répétées d'ACBG. 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. VUEWAY est un agent macrocyclique.

La portée clinique de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau n'est actuellement pas connue; elle pourrait néanmoins nuire à l'interprétation des clichés d'IRM cérébrale. Afin de réduire autant que possible les risques associés à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible et de procéder à une évaluation minutieuse des risques et des avantages avant d'administrer des doses répétées.

APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Le gadopiciénol ne prolonge pas l'intervalle QT de manière cliniquement significative (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

APPAREIL CUTANÉ

La FNS a été décrite pour la première fois en 1997 et n'a été observée à ce jour que chez des patients atteints d'une maladie rénale. Il s'agit d'un trouble qui touche l'organisme tout entier, mais dont les effets les plus importants et les plus visibles intéressent la peau. Les lésions cutanées associées à ce trouble sont causées par une fibrose excessive; elles se répartissent généralement de façon symétrique sur les membres et le tronc. La peau atteinte s'épaissit, ce qui peut entraver la flexion et l'extension des articulations et entraîner des contractures graves. La fibrose associée à la FNS peut se propager au-delà du derme et atteindre les tissus sous-cutanés, les muscles striés, le diaphragme, la plèvre, le péricarde et le myocarde. La FNS peut être mortelle. (voir [3 Mises en garde et précautions importantes](#) et [7 Mises en garde et précautions – Fonction rénale](#)).

EXTRAVASATION ET RÉACTIONS AU POINT D'INJECTION

Des réactions au point d'injection, notamment une douleur au point d'injection, ont été signalées dans le cadre des études cliniques sur VUEWAY (voir [8 Effets indésirables](#)). L'extravasation pendant l'administration de VUEWAY peut causer une irritation tissulaire (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). Vérifier la perméabilité du cathéter et la perméabilité veineuse avant d'injecter VUEWAY.

CANCÉROGENÈSE ET GÉNOTOXICITÉ

Le gadopiciénol n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

FONCTION RÉNALE

Il faut réaliser une anamnèse et (ou) des épreuves de laboratoire pour dépister le dysfonctionnement rénal chez tous les patients. Il ne faut pas dépasser la dose recommandée d'ACBG; il faut prévoir une période de temps suffisante pour l'élimination de l'agent de l'organisme avant toute nouvelle administration (voir [10 Pharmacologie clinique](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

L'élimination de VUEWAY est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, afin d'obtenir des images d'une qualité diagnostique adéquate, aucun ajustement posologique n'est recommandé. VUEWAY doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [3 Mises en garde et précautions importantes](#), ainsi que [7 Mises en garde et précautions – Généralités](#), [7 Mises en garde et précautions – Fonction rénale](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)).

Fibrose néphrogénique systémique (FNS)

Les ACBG augmentent le risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients avec :

- une insuffisance rénale chronique grave (débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); ou
- une insuffisance rénale aiguë/lésion rénale aiguë.

Il faut éviter d'utiliser des ACBG chez ces patients, à moins que l'information diagnostique soit essentielle et ne puisse être obtenue par IRM sans rehaussement du contraste. Dans le cas des patients en hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent rapprocher l'hémodialyse de l'administration d'ACBG pour faciliter l'élimination de l'agent de contraste. On ignore néanmoins si l'hémodialyse permet de prévenir la FNS.

L'administration de doses répétées d'ACBG ou supérieures à celles recommandées et le degré d'insuffisance rénale au moment de l'exposition font partie des facteurs de risque susceptibles d'augmenter le risque de FNS.

La FNS est considérée comme un effet de classe possible commun à tous les ACBG.

Des rapports de pharmacovigilance font état d'une FNS après l'administration d'une seule ou de plusieurs doses d'ACBG. Ces rapports ne précisent pas toujours de quel agent il s'agit. Lorsqu'un agent spécifique est mis en cause, l'agent le plus souvent mentionné est le gadodiamide (Omniscan^{MD}), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST^{MD}) et du gadoversétamide (OptiMARK^{MD}). Le nombre de rapports de pharmacovigilance change constamment et pourrait ne pas rendre compte du pourcentage réel de cas associés à un ACBG en particulier.

L'ampleur du risque de FNS après l'exposition à un ACBG n'est pas connue et peut varier d'un agent à l'autre. Les données publiées sont limitées et la plupart portent sur le risque de FNS associé au gadodiamide. Dans une étude rétrospective menée chez 370 patients présentant une insuffisance rénale grave ayant reçu du gadodiamide, le risque estimatif de FNS était de 4 %. Le risque de FNS chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou dont la fonction rénale est normale, pour autant qu'il existe, n'est pas connu, si bien qu'il est préférable d'opter pour la prudence en utilisant la dose efficace la plus faible possible d'ACBG.

Lésion rénale aiguë

Des patients présentant une insuffisance rénale chronique ont développé des lésions rénales aiguës nécessitant une dialyse après avoir reçu des ACBG. Le risque de lésion rénale aiguë peut augmenter avec des doses plus élevées d'agent de contraste. Ne pas dépasser la dose recommandée.

RISQUES LIÉS À L'ADMINISTRATION INTRATHÉCALE

Des cas graves, potentiellement mortels ou mortels, principalement accompagnés de réactions neurologiques (coma, encéphalopathie, convulsions), ont été rapportés lors de l'administration intrathécale non autorisée de ACBG. VUEWAY n'est pas autorisé pour une administration intrathécale (voir [3 Mises en garde et précautions importantes](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

SANTÉ REPRODUCTIVE

Fertilité

Le gadopiciénol n'a exercé aucun effet sur la fertilité ou la capacité reproductrice générale de rats mâles et femelles (voir **16 Toxicologie non clinique**).

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées avec les ACBG. L'intensité des réactions été variable pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et au décès, et impliquant un ou plusieurs systèmes de l'organisme, le plus souvent les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et/ou mucocutané. Dans la plupart des cas, les premiers symptômes se sont déclarés dans les minutes suivant l'administration de l'ACBG et sont disparus après l'administration rapide d'un traitement d'urgence.

- Avant d'administrer VUEWAY, vérifier si les patients ont des antécédents de réaction à un agent de contraste, d'asthme bronchique et (ou) de troubles allergiques. Le risque de réaction d'hypersensibilité à VUEWAY pourrait être accru chez ces patients.
- VUEWAY est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à VUEWAY (voir **2 Contre-indications**).
- Administrer uniquement VUEWAY dans un cadre où les traitements nécessaires à la prise en charge des réactions d'hypersensibilité et le personnel formé à cet effet, notamment le personnel formé en réanimation, sont rapidement accessibles.
- Surveiller les patients pendant et après l'administration de VUEWAY pour déceler les signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

SYSTÈME NERVEUX

Convulsions

Des convulsions ont été rapportées avec VUEWAY après la mise en marché. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été formellement établi, les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs peuvent présenter un risque accru.

Une prudence appropriée doit être exercée chez les patients présentant une prédisposition connue ou suspectée aux convulsions. Les établissements administrant VUEWAY doivent être équipés du matériel d'urgence approprié, de traitements anticonvulsivants et de personnel formé à la prise en charge des convulsions. Les patients doivent être surveillés pendant et après l'administration conformément aux pratiques de l'établissement.

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 GROSSESSE

L'innocuité de VUEWAY pendant la grossesse n'a pas été établie.

Il ne faut utiliser VUEWAY pendant la grossesse que si le bienfait potentiel l'emporte sur le risque pour le fœtus. Il peut être préférable d'utiliser des agents macrocycliques chez certains patients, par exemple ceux dont la situation clinique particulière pourrait nécessiter d'envisager l'administration de doses répétées d'ACBG et chez d'autres patients potentiellement vulnérables, comme les femmes enceintes.

Lors des études sur la reproduction menées chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats ou les lapins ayant reçu VUEWAY par voie intraveineuse durant l'organogenèse (voir **16 Toxicologie non clinique**).

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de VUEWAY chez les femmes enceintes pour évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures, d'avortement spontané ou d'autres issues défavorables pour la mère ou le fœtus associé au médicament. Les ACBG traversent le placenta et entraînent une exposition fœtale et une rétention de gadolinium. Les données disponibles sur l'exposition aux ACBG durant la grossesse et ses effets délétères sur le fœtus sont limitées et ne permettent pas de tirer des conclusions.

Le rehaussement du contraste est visible dans le placenta et les tissus fœtaux après l'administration d'un ACBG à la mère.

Les études de cohortes et les rapports de cas sur l'exposition aux ACBG pendant la grossesse n'ont pas permis d'établir un lien évident entre les ACBG et les effets indésirables chez les nouveau-nés exposés. Cependant, une étude de cohortes rétrospective dans le cadre de laquelle des femmes enceintes ayant subi un examen d'IRM avec injection d'ACBG ont été comparées à des femmes enceintes qui n'avaient pas subi d'examen d'IRM a néanmoins mis en évidence une occurrence plus importante de mortalité à la naissance ou peu après dans le groupe ayant subi des examens d'IRM avec injection d'ACBG. Les limitations de cette étude sont l'absence de comparaison avec les examens d'IRM sans injection d'agent de contraste et l'absence d'information concernant l'indication de l'IRM chez les mères. Ces limites ont été davantage prises en compte dans une autre étude de cohorte rétrospective, qui n'a montré aucune augmentation du risque de décès fœtal ou néonatal, ni d'admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN), lors de la comparaison entre des grossesses exposées à une IRM avec GBCA et des IRM sans agent de contraste. D'une manière générale, ces données ne sauraient permettre une évaluation fiable du risque d'issues fœtales indésirables associé à l'utilisation d'un ACBG pendant la grossesse.

7.1.2 ALLAITEMENT

On ne dispose de données sur la présence de VUEWAY dans le lait maternel humain. Toutefois, le gadopicténol est présent dans le lait de rat. Les données publiées sur l'allaitement avec d'autres ACBG indiquent que de 0,01 % à 0,04 % de la dose maternelle de gadolinium est excrétée dans le lait maternel. L'effet du gadolinium chez le nourrisson, même en faible quantité, est actuellement inconnu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement pendant une période de 24 heures suivant l'administration de VUEWAY doit être prise à la discrétion du professionnel de la santé et de la patiente qui allaite.

7.1.3 ENFANTS ET ADOLESCENTS

Pédiatrie (2 à 18 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, aucune différence en matière de pharmacocinétique, d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et pédiatriques (voir [1.1 Pédiatrie](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [14 Études cliniques](#)).

Pédiatrie (< 2 ans) : Aucune donnée n'est disponible auprès de Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans.

7.1.4 PERSONNES ÂGÉES

Parmi les patients ayant reçu VUEWAY dans le cadre des études cliniques, 270 (26 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 62 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

Ce médicament est connu pour être principalement excrété par les reins, si bien que le risque d'effets indésirables associés à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller leur fonction rénale chez ces patients.

Aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients ayant des antécédents de réaction aux agents de contraste, une prédisposition allergique ou un asthme bronchique présentent plus fréquemment des réactions d'hypersensibilité que les autres. Comme avec d'autres agents de contraste, des réactions allergiques retardées ou d'autres réactions idiosyncrasiques survenant quelques heures ou quelques jours après l'administration ont été observées, bien que rarement. Des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir (voir **7 Mises en garde et précautions – Sensibilité et résistance**)

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. La fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament. Les informations relatives aux effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer la fréquence des effets indésirables des médicaments en conditions d'utilisation réelles.

L'innocuité de VUEWAY a été évaluée chez 1047 patients qui l'ont reçu à des doses allant de 0,025 mmol/kg (la moitié de la dose recommandée) à 0,3 mmol/kg (six fois la dose recommandée). Au total, 708 patients ont reçu la dose recommandée de 0,05 mmol/kg.

D'une manière générale, environ 4,7 % des sujets ayant reçu la dose de 0,05 mmol/kg ont signalé un ou plusieurs effets indésirables, dont la plupart ont été d'intensité légère à modérée.

Le tableau 3 énumère les effets indésirables survenus chez > 0,2 % des patients ayant reçu 0,05 mmol/kg de VUEWAY.

TABEAU 3
EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS CHEZ > 0,2 % DES PATIENTS AYANT REÇU
VUEWAY DANS LE CADRE DES ÉTUDES CLINIQUES

CLASSIFICATION PAR SYSTÈME ET ORGANE, TERME PRIVILÉGIÉ	GADOPICLÉNOL À 0,05 MMOL/KG (N=708) (%)
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	
Douleur au point d'injection	0,7
Sensation de chaleur au point d'injection	0,4
Sensation de froid au point d'injection	0,3
Enflure localisée	0,3
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	
Céphalées	0,7
Étourdissements	0,3
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	
Nausées	0,4

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des céphalées de courte durée (0,7 %), des réactions au point d'injection y compris de la douleur (0,7 %), sensation de chaleur (0,4 %) et de froid (0,3 %), enflure (0,3 %), nausées (0,4 %) et étourdissements (0,3 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Une augmentation de la créatinine sanguine, considérée comme un effet indésirable grave d'intensité légère ayant entraîné l'arrêt de l'étude, a été rapportée chez un patient présentant une insuffisance rénale légère ayant reçu 0,1 mmol/kg de VUEWAY. Bien que l'augmentation ait été supérieure à 25 %, la valeur de créatinine sérique est demeurée dans les limites normales et le patient n'a présenté aucun symptôme clinique.

Un intervalle QT anormal à l'ECG, considéré comme un effet indésirable non grave d'intensité légère ayant entraîné l'arrêt de l'étude, a été rapporté chez un patient ayant reçu 0,2 mmol/kg de VUEWAY.

8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES – ENFANTS ET ADOLESCENTS

Une étude portant sur une dose unique de VUEWAY (0,05 mmol/kg) a été menée chez 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans, incluant 60 patients ayant subi une IRM du SNC et 20 patients ayant subi une IRM corporelle. Un total de 31 événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) sont survenus pendant et/ou après l'administration de gadopiclénol chez 14 patients (17,5 %). Douze EIAT ont été rapportés dans la cohorte SNC et 2 dans la cohorte corporelle. Vingt de ces événements étaient d'intensité légère et 9 d'intensité modérée. Vingt-neuf de ces événements ont été jugés non liés à l'administration de gadopiclénol. Un effet indésirable (éruption maculo-papuleuse d'intensité modérée) a été rapporté chez un patient (1,3 %) dans la cohorte SNC.

8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Les effets indésirables survenus avec une fréquence $\leq 0,2$ % chez les patients ayant reçu 0,05 mmol/kg de VUEWAY sont présentés ci-dessous :

Investigations : Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme; Augmentation de la température corporelle.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Dermatite allergique; Érythème; Prurit; Éruption maculo-papuleuse.

Troubles du rein et des voies urinaires : Insuffisance rénale.

Troubles du système nerveux : Dysgueusie.

Troubles gastro-intestinales : Diarrhée; Paresthésie buccale; Vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fièvre; Sensation de chaleur; Œdème; Paresthésie au point d'injection.

Troubles métaboliques et nutritionnelles : Diminution de l'appétit.

Troubles oculaires : Œdème de la paupière.

8.3.1 EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES – ENFANTS ET ADOLESCENTS

Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#).

8.4 RÉSULTATS ANORMAUX AUX EXAMENS DE LABORATOIRE: DONNÉES HÉMATOLOGIQUES, DONNÉES BIOCHIMIQUES ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES

CONCLUSIONS DES ESSAIS CLINIQUES

Une augmentation de la créatinine sanguine de 25 % ou plus (de 58 $\mu\text{mol/L}$ à 107 $\mu\text{mol/L}$), considérée comme liée à l'injection intraveineuse de 0,05 mmol/kg de gadopicténol, a été rapportée chez un patient, un homme de 61 ans atteint d'une maladie pulmonaire métastatique, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique et d'hypertension, 3 jours après l'administration. Les valeurs sont revenues à 67 $\mu\text{mol/L}$ dans les 24 heures. Les valeurs augmentées et ultérieures se situaient dans les limites normales (61,9 à 114,9 $\mu\text{mol/L}$). L'événement était non grave, d'intensité légère et n'a nécessité aucun traitement correctif.

Une augmentation de la cystatine C (de 1,01 mg/L à 1,33 mg/L), considérée comme liée à l'injection intraveineuse de 0,05 mmol/kg de gadopicténol, a été rapportée chez un patient adulte 22 heures après l'administration. L'événement était non grave, d'intensité légère et les valeurs sont revenues dans les limites normales (0,96 mg/L; intervalle : 0,49 à 1,19 mg/L) dans les 5 jours, sans traitement correctif.

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION

FIBROSE NÉPHROGÉNIQUE SYSTÉMIQUE (FNS)

Des rapports de pharmacovigilance font état d'une FNS après l'administration d'une seule ou de plusieurs doses d'ACBG. Ces rapports ne précisent pas toujours de quel agent il s'agit. Lorsqu'un agent spécifique est mis en cause, l'agent le plus souvent mentionné est le gadodiamide (Omniscan^{MD}), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST^{MD}) et du gadoversétamide (OptiMARK^{MD}).

Le nombre de rapports de pharmacovigilance change constamment et pourrait ne pas rendre compte du pourcentage réel de cas associés à un ACBG en particulier. L'ampleur du risque de FNS après l'exposition à un ACBG spécifique n'est pas connue et peut varier d'un agent à l'autre. Les données publiées sont limitées et la plupart portent sur le risque de FNS associé au gadodiamide. Dans une étude rétrospective menée chez 370 patients présentant une insuffisance rénale grave et ayant reçu du gadodiamide, le risque estimatif de FNS était de 4 %. Le risque de FNS chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou dont la fonction rénale est normale, pour autant qu'il existe, n'est pas connu, si bien qu'il est préférable d'opter pour la prudence en utilisant la dose efficace la plus faible possible d'ACBG (voir **3 Mises en garde et précautions importantes**).

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

Adultes

Le tableau qui suit énumère les autres effets indésirables associés au médicament, signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise en marché. Ils sont rangés par système et organe.

TABLEAU 4
EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

CLASSIFICATION PAR SYSTÈME ET ORGANE	FRÉQUENCE : EFFET INDÉSIRABLE
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : Éruption cutanée
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent : Hypersensibilité; Dermate allergique; Œdème périorbitaire
Troubles du système nerveux	Fréquent : Céphalée
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent : Douleur abdominale
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fréquent : Réaction au point d'injection Peu fréquent : Fatigue; Froid au point d'injection; Œdème au point d'injection; Hématome au point d'injection; Érythème au point d'injection
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : Dyspnée; Gorge serrée; Irritation de la gorge; Dysphonie
Troubles vasculaires	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices

Le terme le plus approprié de MedDRA (version 28.1) est utilisé.

La majorité de ces événements étaient non graves, transitoires et se sont résolus spontanément sans séquelles.

Enfants (de 2 à 18 ans)

Les effets indésirables observés après la mise en marché indiquent que le profil d'innocuité du gadopiclénol est similaire chez les enfants et les adultes.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interactions médicamenteuses avec VUEWAY n'a été menée.

9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Les interactions avec d'autres médicaments spécifiques n'ont pas été établies.

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-EXAMENS DE LABORATOIRE

Les interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

Le gadopiciénol est une molécule paramagnétique (complexe macrocyclique non ionique de gadolinium) qui crée un moment magnétique lorsque placé dans un champ magnétique. Ce moment magnétique modifie le temps de relaxation des protons de l'eau présents dans les tissus voisins, ce qui a pour effet d'augmenter l'intensité du signal (brillance) dans les tissus.

10.2 PHARMACODYNAMIE

En IRM, la visualisation des tissus sains et pathologiques dépend en partie des variations dans l'intensité du signal de radiofréquence dues :

- aux différences de densité des protons;
- aux différences de temps de relaxation longitudinale ou spin-réseau (T_1);
- aux différences de temps de relaxation transversale ou spin-spin (T_2).

Lorsqu'il est exposé à un champ magnétique (patient dans un appareil d'IRM), le gadopiciénol raccourcit les temps de relaxation T_1 et T_2 dans les tissus ciblés. La mesure dans laquelle un agent de contraste influence les temps de relaxation de l'eau contenue dans les tissus ($1/T_1$ ou $1/T_2$) est appelée relaxivité (r_1 ou r_2).

La relaxivité des ACBG est présentée au tableau 5.

TABLEAU 5
RELAXIVITÉ (r_1) DES ACBG DANS LE PLASMA / SÉRUM HUMAIN À 1,5 T ET 37 °C

GADOLINIUM CHÉLATÉ	r_1 (L.mmol ⁻¹ .s ⁻¹)
Acide gadobénique	6,3
Gadobutrol	5,2
Gadodiamide	4,3
Acide gadopentétique	4,1
Gadopiciénol	12,8
Acide gadotérique	3,6
Gadotéridol	4,1
Acide gadoxétique	6,9

ÉLECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

À six fois la dose recommandée chez l'adulte, le gadopiclénol n'allonge pas l'intervalle QT de manière cliniquement significative.

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

La $C_{\max}$ et l' $ASC_{\inf}$ du gadopiclénol ont augmenté de manière proportionnelle à des doses allant de 0,025 mmol/kg à 0,3 mmol/kg (de 0,5 à 6 fois la dose recommandée). À la dose recommandée, la $C_{\max}$ (% CV) et l' $ASC_{\inf}$ moyennes ont été de 525 µg/mL (13 %) et de 569 µg·h/mL (18 %), respectivement.

Distribution

Après l'administration intraveineuse de VUEWAY, le gadopiclénol est distribué dans le liquide extracellulaire. Le volume moyen de distribution du gadopiclénol (% CV) à l'état d'équilibre est de 13 L (13 %).

La liaison du gadopiclénol aux protéines est $\leq 1,8$ % aux concentrations cliniquement pertinentes, d'après des études *in vitro*.

Métabolisme

Le gadopiclénol n'est pas métabolisé.

Élimination

Le gadopiclénol est rapidement éliminé sous forme inchangée par les reins par filtration glomérulaire. Après l'administration de doses de 0,05 et 0,1 mmol/kg de poids corporel (correspondant respectivement à 0,1 et 0,2 mL/kg de poids corporel), la demi-vie plasmatique d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) chez des volontaires sains présentant une fonction rénale normale était respectivement de 1,5 et 1,7 heure, et la clairance était respectivement de 100 ± 10 mL/min et 96 ± 12 mL/min. L'excrétion urinaire constitue la principale voie d'élimination du gadopiclénol, avec environ 98 % de la dose excrétée dans les urines dans les 48 heures, indépendamment de la dose administrée.

POPULATIONS ET ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS

Enfants

La pharmacocinétique du gadopiclénol chez les enfants (de 2 à 17 ans) se situe dans la même plage que celle des adultes (> 18 ans) (voir **4 Posologie et administration**).

Les paramètres pharmacocinétiques (médiane [plage]) du gadopiclénol chez les enfants sont présentés au tableau 6.

TABLEAU 6
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MÉDIANE [PLAGE])^a D'APRÈS LES CATÉGORIES D'ÂGE

	2 À 6 ANS	7 À 11 ANS	12 À 17 ANS	> 18 ANS
CL (L/h/kg) ^b	0,12 [0,05; 0,28]	0,10 [0,04; 0,24]	0,08 [0,04; 0,20]	0,08 [0,05; 0,14]
$t_{1/2}$ (h) ^b	1,29 [0,69; 3,38]	1,48 [0,83; 3,20]	1,77 [1,00; 3,57]	1,82 [0,93; 3,68]
$AUC_{\inf}$ (µg·h/mL) ^c	403 [169; 964]	478 [183; 1077]	582 [267; 1291]	590 [353; 937]
C10 (µg/mL) ^c	303 [167; 544]	328 [174; 612]	350 [174; 607]	363 [180; 710]
C20 (µg/mL) ^c	236 [136; 387]	260 [151; 401]	286 [155; 441]	296 [166; 485]
C30 (µg/mL) ^c	189 [103; 300]	212 [100; 320]	238 [139; 355]	244 [151; 356]

^a À la dose recommandée

^b Paramètres pharmacocinétiques dérivés sur la base du modèle pharmacocinétique de population final

^c Paramètres pharmacocinétiques simulés sur la base du modèle pharmacocinétique de population final

Sexe

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques du gadopiclénol en fonction du sexe.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne [% CV]) du gadopiclénol chez les patients présentant une insuffisance rénale sont présentés au tableau 7.

TABEAU 7
EFFET DE L'INSUFFISANCE RÉNALE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DU GADOPICLÉNOL^{a,b,c}

	FONCTION RÉNALE NORMALE (DFGE : ≥ 90 ML/MIN)	INSUFFISANCE RÉNALE LÉGÈRE (DFGE : 60 À < 90 ML/MIN)	INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE (DFGE : 30 À < 60 ML/MIN)	INSUFFISANCE RÉNALE GRAVE (DFGE : 15 À < 30 ML/MIN)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	1113 (24 %)	1711 (31 %)	2759 (28 %)	9671 (18 %)
CL _r (mL/min)	96 (10 %)	76 (23 %)	44 (25 %)	14 (26 %)
t _{1/2} (h)	1,9 (39%)	3,3 (60%)	3,8 (17%)	11,7 (23%)

a Après l'administration d'une seule dose de gadopiclénol de 0,1 mmol/kg (2 fois la dose recommandée)

b DFGE : débit de filtration glomérulaire estimé sur la base d'une équation d'estimation et exprimé en mL/min. Pour convertir les mL/min/1,73 m² en mL/min, multiplier par la surface corporelle du sujet et diviser par 1,73

c CV % : Coefficient de variation (%)

L'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps extrapolée à l'infini chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère était de 1711, 2759 et 9671 µg·h/mL, soit respectivement environ 54 %, 148 % et 769 % (environ 1,5; 2,5 et 8,7 fois) plus élevée que chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

La demi-vie d'élimination augmentait également avec le degré d'insuffisance rénale (t_{1/2} moyen de 1,9 h, 3,3 h, 3,8 h et 11,7 h chez les sujets sains et chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère).

La clairance rénale moyenne du gadopiclénol chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère était de 76, 44 et 14 mL/min, respectivement, ce qui correspond à des valeurs proportionnellement plus faibles, en fonction du degré d'insuffisance rénale, que celles observées chez les sujets sains.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, ayant reçu une dose de 0,2 mL/kg (correspondant à 0,1 mmol/kg), soit deux fois la dose approuvée, la dose de VUEWAY administrée a été excrétée à plus de 90 % dans les urines en l'espace de 48 heures. Chez les patients dont la fonction rénale était fortement altérée, le taux de récupération de la dose de VUEWAY administrée dans les urines a été de 84 % en l'espace de 5 jours.

Chez les patients présentant un DFGE < 15 mL/min ayant reçu une injection de 0,2 mL/kg (correspondant à 0,1 mmol/kg), soit deux fois la dose approuvée, l'hémodialyse a permis d'éliminer efficacement le gadopiclénol du plasma, comme en témoigne le pourcentage de diminution des concentrations sanguines, soit entre 95 et 98 % à la fin de la première séance d'hémodialyse et 100 % après la troisième séance (voir **7 Mises en garde et précautions – Fonction rénal**).

L'excrétion urinaire semblait être retardée avec la progression de l'insuffisance rénale.

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver VUEWAY à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Jeter toute portion inutilisée immédiatement après utilisation pour les flacons à usage unique. Pour les flacons multidoses destinés à un usage en pharmacie, jeter toute portion inutilisée au plus tard 24 heures après la première ponction.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

DÉNOMINATION
COMMUNE

gadopiciénol

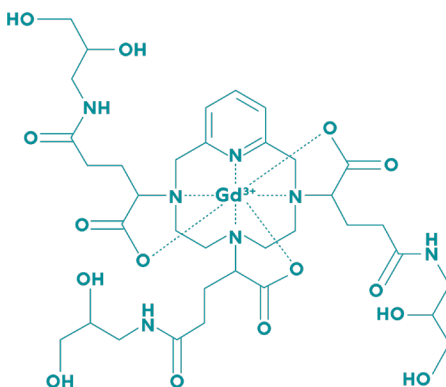
NOM CHIMIQUE

rac-[(2R,2'Ξ,2''Ξ)-2,2',2''-(3,6,9-triaza-κ3N3,N6,N9-1(2,6)-pyridina-κN1-cyclodecaphane-3,6,9-triyl)tris(5-[(2Ξ)-2,3-dihydroxypropyl]amino)-5-oxopentanoato- κ3O1,O1',O1'')(3-)]gadolinium

FORMULE
MOLÉCULAIRE $C_{35}H_{54}GdN_7O_{15}$

MOLECULAR MASS

970,11 g/mol

FORMULE DE
STRUCTUREPROPRIÉTÉS
PHYSICOCHIMIQUES

Apparence: poudre blanche à blanc cassé
 Solubilité: le gadopiciénol est très soluble dans l'eau et le méthanol, et il est pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'isopropanol et l'acétonitrile
 Polymorphisme: le gadopiciénol est une poudre amorphe

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 ÉTUDES CLINIQUES PAR INDICATION

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) REHAUSSÉE PAR PRODUIT DE CONTRASTE POUR AMÉLIORER LA DÉTECTION ET LA VISUALISATION DES LÉSIONS DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET DANS L'ORGANISME

L'innocuité et l'efficacité de VUEWAY pour la visualisation des lésions ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques transversales prospectives, à répartition aléatoire et à double insu. L'étude 1 (PICTURE) a été réalisée chez des adultes présentant des lésions du SNC ou une forte suspicion de telles lésions avec zones focales de perturbation de la barrière hémato-encéphalique. Seulement 2,1 % des patients ont subi une IRM de la colonne vertébrale, tandis que les 97,9 % restants ont subi une IRM cérébrale. Au total, 91,6 % des patients présentaient une maladie néoplasique, incluant des tumeurs primaires, notamment des gliomes intra-axiaux (24,6 %), des tumeurs extra-axiales [méningiomes (29,7 %), schwannomes (10,9 %) et adénomes hypophysaires (1,3 %)], ainsi que des métastases cérébrales (18 %). L'étude 2 (PROMISE) a été réalisée chez des adultes présentant un rehaussement indicateur d'une anomalie soupçonnée dans au moins l'une des régions de l'organisme suivantes : tête et cou, thorax, abdomen, bassin et système musculosquelettique. Un total de 7,2 % des patients ont fourni des images de la tête et du cou, 37,2 % des images de l'abdomen (55,9 % foie, 13,4 % pancréas et 7,5 % reins), 20,4 % des images du pelvis chez les hommes et les femmes (17,6 % prostate), 28,8 % des images du thorax (97,2 % sein) et 6,4 % des images du système musculosquelettique. Environ 66 % des patients présentaient des néoplasmes (bénins, malins et non spécifiés [y compris des kystes et des polypes]), les plus fréquents étant les métastases hépatiques (9,4 % – 9,5 %) et le cancer du sein (8,6 % – 9,2 %). Les autres affections les plus fréquentes, selon les termes privilégiés, étaient les masses mammaires (8,8 % – 9,0 %) et les lésions hépatiques (4,0 % – 4,7 %). Dans chaque étude, les patients ont reçu VUEWAY à 0,05 mmol/kg et du gadobutrol à 0,1 mmol/kg (comparateur actif) dans un ordre aléatoire, à de 2 à 14 jours d'intervalle. Un examen d'IRM a été réalisé avant et après l'administration de chaque agent de contraste.

Des jeux de clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste et appariés (obtenus avant et après l'injection du même agent de contraste) ont été interprétés de manière indépendante par trois évaluateurs centraux qui ne savaient pas quel agent de contraste avait été utilisé. Les évaluateurs ont noté jusqu'à trois lésions (définition des contours, morphologie interne et rehaussement du contraste) sur une échelle de 1 à 4, par patient. Ces évaluations constituaient les trois critères d'évaluation principaux co-primaires pour la visualisation des lésions. Le nombre total de lésions a également été consigné. Un autre évaluateur central indépendant a assuré le suivi des lésions afin de pouvoir les coupler entre les clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste et les clichés appariés. L'efficacité du gadopiciénol a été évaluée dans les deux études selon deux objectifs principaux, à savoir la supériorité des images appariées (images avant et après contraste) par rapport aux images avant contraste seules, ainsi que la non-infériorité de l'examen IRM avec le gadopiciénol par rapport à l'examen IRM avec un autre agent de gadolinium macrocyclique.

L'analyse a permis de comparer le score moyen des patients et de coupler les lésions en fonction de chaque critère de visualisation entre les différents jeux de clichés et examens d'IRM.

Au total, 256 patients présentant une ou plusieurs lésions ou une forte présomption de lésions au SNC ont participé à l'étude 1, dont 239 disposant de clichés évaluable, obtenus avant l'injection de l'agent de contraste et appariés, avec au moins une lésion correspondante selon l'interprétation d'au moins un évaluateur. L'âge moyen de ces patients était de 57 ans (tranche : 18 – 84 ans); 52 % étaient des femmes et 83 % étaient de race blanche.

TABLEAU 8
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS
DANS LES ESSAIS CLINIQUES MENÉS SUR VUEWAY

NO D'ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	POSOLOGIE, VOIE D'ADMINISTRATION, ET DURÉE	NOMBRE DE SUJETS (N)	ÂGE MOYEN (TRANCHE)	SEXE
Étude 1 (PICTURE)	Étude transversale prospective, à double insu et à répartition aléatoire, menée chez des patients présentant des lésions ou une forte présomption de lésions au SNC	Gadopiclénol pour injection i.v. à 0,05 mmol/kg Gadobutrol pour injection i.v. à 0,1 mmol/kg Une seule dose de chaque agent de contraste (2 examens d'IRM)	256	57 ans (18-84)	Masulin (48 %) et Féminin (52 %)
Étude 2 (PROMISE)	Étude transversale prospective, à double insu et à répartition aléatoire, menée chez des patients présentant un rehaussement indicateur d'une anomalie soupçonnée dans au moins l'une des régions de l'organisme suivantes : tête et cou, thorax, abdomen, bassin et système musculosquelettique	Gadopiclénol pour injection i.v. à 0,05 mmol/kg Gadobutrol pour injection i.v. à 0,1 mmol/kg Administration unique	304	57 ans (21-86)	Masulin (41 %) et Féminin (59 %)

L'étude 2 a inclus 304 patients présentant un rehaussement indicateur d'une ou plusieurs anomalies et (ou) lésions connues ou soupçonnées dans au moins une région de l'organisme parmi la tête et le cou, le thorax (y compris les seins), l'abdomen (y compris le foie, le pancréas et les reins), le bassin (y compris l'utérus, les ovaires et la prostate) et le système musculosquelettique (y compris les membres). Parmi les patients inclus, 278 disposaient d'images avant contraste et d'images appariées évaluables, avec au moins une lésion correspondante pour au moins un lecteur. Ces patients avaient un l'âge moyen était de 57 ans (tranche : 21 – 86 ans), 59 % étaient des femmes, et 70,5% étaient de race blanche.

L'interprétation à l'insu des lésions en fonction des critères de visualisation par les trois évaluateurs à l'aide des clichés obtenus avant et après l'injection de l'agent de contraste appariés d'une part, et des clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste seulement d'autre part, les paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux conjoints préétablis, sont présentés au tableau 9. La supériorité des jeux de clichés appariés obtenus lors des examens réalisés avec le gadopiclénol sur les clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste seulement a été démontrée pour ce qui est de la visualisation des lésions (tableau 9). La différence au niveau de la moyenne des scores pour chaque critère de visualisation tenant lieu de paramètre principal conjoint a été significativement différente de zéro, avec une erreur de type 1 de 0,025 en faveur des clichés appariés comparativement aux clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste ($p < 0,0001$).

TABLEAU 9
SCORES DE VISUALISATION DES LÉSIONS DU SNC CHEZ UN PATIENT PAR UN ÉVALUATEUR,
CLICHÉS APPARIÉS VS CLICHÉS AVANT L'INJECTION DE L'AGENT DE CONTRASTE CHEZ
DES PATIENTS AYANT REÇU GADOPICLÉNOL À 0,05 MMOL/KG PAR VOIE INTRAVEINEUSE

	N	MMC (E.-T.)			DIFFÉRENCE (IC 95 %)
		CLICHÉS APPARIÉS	CLICHÉS AVANT L'INJECTION DE L'AGENT DE CONTRASTE	DIFFÉRENCE*	
DÉFINITION DES CONTOURS					
Évaluateur 1	227	3,90 (0,02)	2,08 (0,02)	1,82 (0,03)	(1,76 – 1,88)
Évaluateur 2	229	3,64 (0,04)	1,74 (0,04)	1,90 (0,05)	(1,81 – 2,00)
Évaluateur 3	202	3,97 (0,03)	2,61 (0,03)	1,36 (0,04)	(1,29 – 1,44)
MORPHOLOGIE INTERNE					
Évaluateur 1	227	3,92 (0,03)	1,66 (0,03)	2,26 (0,03)	(2,20 – 2,33)
Évaluateur 2	229	3,65 (0,03)	1,88 (0,03)	1,77 (0,04)	(1,69 – 1,85)
Évaluateur 3	202	3,97 (0,04)	2,01 (0,04)	1,96 (0,05)	(1,85 – 2,06)
DEGRÉ DE REHAUSSEMENT DU CONTRASTE					
Évaluateur 1	227	3,77 (0,03)	1,00 (0,03)	2,77 (0,04)	(2,69 – 2,85)
Évaluateur 2	229	3,58 (0,03)	1,00 (0,03)	2,58 (0,05)	(2,49 – 2,67)
Évaluateur 3	202	3,90 (0,02)	1,00 (0,02)	2,90 (0,03)	(2,84 – 2,95)

MMC : moyenne des moindres carrés; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance.

Seules les lésions appariées sont prises en compte. Les modèles mixtes basés sur l'ensemble complet d'analyse (N = 239) utilisent le facteur de visualisation des lésions comme variable dépendante, la modalité d'IRM (clichés avant l'injection de l'agent de contraste et clichés appariés) comme facteur fixe, et le patient comme facteur aléatoire.

* $p < 0,0001$ pour toutes les rangées.

La non-infériorité du gadopiclénol à 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à 0,1 mmol/kg pour la visualisation des lésions a également été démontrée (tableau 10). La différence au niveau de la moyenne des scores pour chaque critère de visualisation tenant lieu de paramètre principal conjoint a été proche de 0 dans tous les cas, la limite inférieure de l'IC à 95 % n'allant pas en dessous de -0,06, un seuil largement au-dessus de la marge de non-infériorité de -0,35 ($p < 0,0001$). Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses complémentaires et de sensibilité. L'évaluation à l'insu des critères de visualisation des lésions réalisée à l'échelle de la lésion par les évaluateurs a donné des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'évaluation réalisée à l'échelle du patient.

TABLEAU 10
SCORES DE VISUALISATION DES LÉSIONS AU NIVEAU DES LÉSIONS DU SNC, À PARTIR DES IMAGES APPARIÉES, PAR LECTEUR, CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU DU GADOPICLÉNOL 0,05 MMOL/KG PAR VOIE INTRA VEINEUSE VERSUS DU GADOBUTROL 0,1 MMOL/KG PAR VOIE INTRA VEINEUSE

	N	MMC (E.-T.)			DIFFÉRENCE (IC 95%)
		GADOPICLÉNOL	GADOBUTROL	DIFFÉRENCE*	
DÉFINITION DES CONTOURS					
Évaluateur 1	227	3,91 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,02 (0,02)	(-0,06 – 0,02)
Évaluateur 2	231	3,64 (0,04)	3,60 (0,04)	0,03 (0,04)	(-0,04 – 0,11)
Évaluateur 3	220	3,97 (0,01)	3,95 (0,01)	0,02 (0,02)	(-0,01 – 0,05)
MORPHOLOGIE INTERNE					
Évaluateur 1	227	3,93 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,01 (0,02)	(-0,04 – 0,03)
Évaluateur 2	231	3,64 (0,04)	3,62 (0,04)	0,02 (0,03)	(-0,05 – 0,09)
Évaluateur 3	220	3,97 (0,02)	3,92 (0,02)	0,05 (0,02)	(0,01 – 0,08)
DEGRÉ DE REHAUSSEMENT DU CONTRASTE					
Évaluateur 1	227	3,78 (0,04)	3,77 (0,04)	0,01 (0,03)	(-0,04 – 0,07)
Évaluateur 2	231	3,57 (0,04)	3,52 (0,04)	0,05 (0,04)	(-0,03 – 0,12)
Évaluateur 3	220	3,89 (0,03)	3,81 (0,03)	0,09 (0,03)	(0,03 – 0,15)

MMC : moyenne des moindres carrés; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance.

Seules les lésions appariées sont prises en compte. Les modèles mixtes basés sur la population per protocole (N = 236), incluent le facteur de visualisation des lésions comme variable dépendante, l'agent de contraste et la période comme facteurs fixes, et le patient comme facteur aléatoire.

* p < 0,0001 pour toutes les rangées.

L'ajout de l'injection de l'agent de contraste pourrait modifier le plan de traitement chez 23,3 % des patients qui se prêtent à des examens d'IRM avec rehaussement par le gadopiclénol.

Trois évaluateurs ont interprété les clichés de la tête et du cou, trois autres les clichés du système musculosquelettique, et trois autres les autres régions collectivement désignées par « le corps » (thorax, dont les seins, l'abdomen et le bassin). Les scores de visualisation des lésions par l'évaluateur à l'échelle du patient pour chaque région anatomique sont résumés au tableau 11 et tiennent lieu d'analyses complémentaires. La supériorité des jeux de clichés appariés avec le gadopiclénol sur les clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste a été démontrée (tableau 11) dans toutes les régions de l'organisme. La différence au niveau de la moyenne des scores pour chaque critère de visualisation tenant lieu de paramètre principal conjoint a été significativement différente de zéro, avec une erreur de type 1 de 0,025 en faveur des clichés appariés comparativement aux clichés obtenus avant l'injection de l'agent de contraste ($p < 0,0001$).

TABLEAU 11
SCORES DE VISUALISATION DES LÉSIONS À L'ÉCHELLE DU PATIENT, PAR ÉVALUATEUR ET
RÉGION ANATOMIQUE, CLICHÉS APPARIÉS VS CLICHÉS OBTENUS AVANT L'INJECTION
DE L'AGENT DE CONTRASTE CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU
GADOPICLÉNOL À 0,05 MMOL/KG PAR VOIE INTRAVEINEUSE

	N	MMC (E.-T.)			DIFFÉRENCE (IC 95 %)
		CLICHÉS APPARIÉS	CLICHÉS AVANT L'INJECTION DE L'AGENT DE CONTRASTE	DIFFÉRENCE*	
DÉFINITION DES CONTOURS					
Évaluateur 1	251	3,79 (0,03)	2,26 (0,03)	1,53 (0,04)	(1,46 – 1,60)
Évaluateur 2	230	3,48 (0,06)	3,01 (0,06)	0,47 (0,06)	(0,36 – 0,58)
Évaluateur 3	262	3,49 (0,03)	1,78 (0,03)	1,71 (0,04)	(1,65 – 1,78)
MORPHOLOGIE INTERNE					
Évaluateur 1	251	3,80 (0,02)	1,99 (0,02)	1,81 (0,03)	(1,76 – 1,87)
Évaluateur 2	230	3,75 (0,05)	3,22 (0,05)	0,53 (0,06)	(0,42 – 0,64)
Évaluateur 3	262	3,72 (0,03)	1,69 (0,03)	2,03 (0,04)	(1,95 – 2,11)
DEGRÉ DE REHAUSSEMENT DU CONTRASTE					
Évaluateur 1	251	3,64 (0,03)	1,00 (0,03)	2,64 (0,04)	(2,56; 2,72)
Évaluateur 2	230	2,82 (0,05)	1,00 (0,03)	1,82 (0,07)	(1,68; 1,96)
Évaluateur 3	262	3,33 (0,03)	1,00 (0,03)	2,33 (0,04)	(2,26; 2,41)

MMC : moyenne des moindres carrés; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance.

Seules les lésions appariées sont prises en compte. Les modèles mixtes basés sur l'ensemble complet d'analyse (N = 278) utilisent le facteur de visualisation des lésions comme variable dépendante, le patient comme facteur aléatoire et la modalité d'IRM (clichés avant l'injection de l'agent de contraste et clichés appariés), les régions du corps et les régions du corps à l'IRM comme facteurs fixes.

* $p < 0,0001$ pour toutes les rangées.

La non-infériorité du gadopiclénol à 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à 0,1 mmol/kg pour la visualisation des lésions a également été démontrée (tableau 12). La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence n'est pas allée en dessous de -0,10, un seuil largement au-dessus de la marge de non-infériorité de -0,35 ($p < 0,0001$). Ces résultats se sont confirmés dans toutes les analyses complémentaires et de sensibilité. L'évaluation à l'insu des critères de visualisation des lésions réalisée à l'échelle de la lésion par les évaluateurs a donné des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'évaluation réalisée à l'échelle du patient.

TABLEAU 12
SCORES DE VISUALISATION DES LÉSIONS CORPORELLES AU NIVEAU DES LÉSIONS,
À PARTIR DES IMAGES APPARIÉES, PAR LECTEUR, CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU DU
GADOPICLÉROL 0,05 MMOL/KG PAR VOIE INTRAVEINEUSE VERSUS
DU GADOBUTROL 0,1 MMOL/KG PAR VOIE INTRAVEINEUSE

	N	MMC (E.-T.)			DIFFÉRENCE (IC 95%)
		GADOPICLÉNOL	GADOBUTROL	DIFFÉRENCE*	
DÉFINITION DES CONTOURS					
Évaluateur 1	240	3,82 (0,02)	3,81 (0,02)	0,00 (0,03)	(-0,05 – 0,05)
Évaluateur 2	223	3,56 (0,05)	3,53 (0,05)	0,02 (0,04)	(-0,05 – 0,10)
Évaluateur 3	243	3,53 (0,03)	3,57 (0,03)	-0,04 (0,03)	(-0,10 – 0,01)
MORPHOLOGIE INTERNE					
Évaluateur 1	240	3,83 (0,02)	3,83 (0,02)	-0,00 (0,03)	(-0,06 – 0,05)
Évaluateur 2	223	3,75 (0,04)	3,75 (0,04)	-0,00 (0,04)	(-0,07 – 0,07)
Évaluateur 3	243	3,74 (0,03)	3,77 (0,03)	-0,03 (0,02)	(-0,08 – 0,02)
DEGRÉ DE REHAUSSEMENT DU CONTRASTE					
Évaluateur 1	240	3,69 (0,04)	3,68 (0,04)	0,01 (0,04)	(-0,06 – 0,09)
Évaluateur 2	223	2,88 (0,07)	2,86 (0,07)	0,03 (0,05)	(-0,07 – 0,12)
Évaluateur 3	243	3,35 (0,04)	3,37 (0,04)	-0,02 (0,03)	(-0,08 – 0,04)

MMC : moyenne des moindres carrés; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance.

Seules les lésions appariées sont prises en compte. Les modèles mixtes basés sur la population par protocole (N = 260), incluent le facteur de visualisation des lésions comme variable dépendante, l'agent de contraste et la période comme facteurs fixes, et le patient comme facteur aléatoire.

* p < 0,0001 pour toutes les rangées.

L'ajout de l'injection de l'agent de contraste pourrait modifier le plan de traitement chez 30,1 % des patients qui se prêtent à des examens d'IRM avec rehaussement par le gadopiclénol.

15 MICROBIOLOGIE

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

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE

Dans les études à dose unique par bolus intraveineux lent de gadopiclénol, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) chez le rat et le chien était respectivement de 10 et 4 mmol/kg (correspondant à une marge d'exposition de 59 et 25 selon l'ASC). Les principaux résultats observés chez le rat comprenaient une vacuolisation des cellules tubulaires du cortex rénal, liée à la dose et réversible, ainsi qu'une augmentation du poids des reins. Chez le chien, le principal résultat était une vacuolisation minimale à légère, liée à la dose et réversible, de l'épithélium tubulaire rénal.

Dans les études de toxicologie subaiguë par perfusion intraveineuse quotidienne de gadopiclénol pendant 28 jours, la NOAEL chez le rat et le chien était respectivement de 2,5 et 4 mmol/kg/jour (correspondant à une marge d'exposition de 9 et 32 selon l'ASC). Les principaux résultats observés chez le rat comprenaient un gonflement du nez et des membres, une vacuolisation des cellules tubulaires du cortex rénal et de la vessie, liée à la dose, d'intensité légère

à sévère et partiellement réversible, une augmentation du poids des reins liée à la dose et partiellement réversible, ainsi que des infiltrats non réversibles, d'intensité minimale à modérée, de macrophages à cytoplasme vacuolisé dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Chez le chien, les principaux résultats étaient une vacuolisation des cellules épithéliales des tubules rénaux corticaux et médullaires, liée à la dose, d'intensité légère à marquée et réversible, ainsi qu'une augmentation réversible du poids des reins.

GÉNOTOXICITÉ

Le gadopiclénol s'est avéré dépourvu de pouvoir mutagène dans des épreuves de mutation inverse *in vitro* sur bactéries (test d'Ames), dans un test d'anomalie chromosomique *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamsters chinois et dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée sur le gadopiclénol.

TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Une étude a été réalisée afin d'évaluer les effets potentiels d'administrations intraveineuses quotidiennes de gadopiclénol sur la fertilité chez des rats adultes mâles et femelles, ainsi que sur le développement embryonnaire précoce. Le gadopiclénol, à des doses de 2,5, 5 et 10 mmol/kg/jour, a été administré à tous les rats (22 rats/sexe/dose) une fois par jour par injection intraveineuse. Le gadopiclénol n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur les performances générales de reproduction des rats mâles et femelles. La NOAEL était de 10 mmol/kg/jour chez les rats mâles et femelles (correspondant à une marge d'exposition de 62 et 63 selon l'ASC chez les mâles et les femelles, respectivement).

Dans une étude évaluant les effets potentiels de l'administration intraveineuse quotidienne de gadopiclénol à des doses de 1,0, 2,5 et 5,0 mmol/kg/jour sur le développement embryo-fœtal chez le lapin, la NOAEL maternelle et embryonnaire était de 2,5 mmol/kg/jour (correspondant à une marge d'exposition de 24 selon l'ASC). Dans une étude évaluant les effets potentiels d'administrations intraveineuses répétées de gadopiclénol à des doses de 2,5, 5,0 et 10 mmol/kg/jour sur le développement embryo-fœtal chez le rat, la NOAEL maternelle était de 5 mmol/kg/jour (correspondant à une marge d'exposition de 26 selon l'ASC) et la NOAEL embryonnaire était de 10 mmol/kg/jour.

Dans une étude évaluant les effets potentiels d'administrations intraveineuses répétées de gadopiclénol à des doses de 2,5, 5,0 et 10 mmol/kg/jour sur le développement pré- et postnatal chez le rat, la NOAEL maternelle était de 2,5 mmol/kg/jour (correspondant à une marge d'exposition de 9 selon l'ASC) et la NOAEL postnatale était de 10 mmol/kg/jour. Le gadolinium a été quantifié dans tous les tissus de la quasi-totalité des petits. Les tissus les plus exposés aux moins exposés chez les petits étaient : rein, fémur, peau/foie, cerveau/cervelet et plasma.

TOXICITÉ JUVÉNILE

Chez des rats juvéniles ayant reçu des perfusions intraveineuses de gadopiclénol à des doses de 0,6, 1,25 et 2,5 mmol/kg à des intervalles de 4 jours du JPN 10 au JPN 30, la NOAEL était de 2,5 mmol/kg (correspondant à une marge d'exposition de 8 selon l'ASC).

TOXICOLOGIE PARTICULIÈRE

Des études de tolérance locale réalisées avec une injection périveineuse (0,25 mmol) chez des lapins NZW ont entraîné des réactions locales modérées, incluant un érythème et un œdème, avec des modifications histologiques associées au niveau du derme et de l'épiderme. Ces observations indiquent un potentiel d'irritation locale en cas d'extravasation du produit de contraste en situation clinique (voir **7 Mises en garde et précautions – Généralités**).

Trois études (non conformes aux BPL) ont été menées afin d'évaluer l'accumulation et la rétention tissulaires à long terme du gadolinium après administration de gadopiciénol.

Aucune hyperintensité du signal T_1 dans les noyaux cérébelleux profonds n'a été observée chez des rats ayant reçu 20 administrations intraveineuses successives de gadopiciénol à la dose de 0,6 mmol/kg par administration. Un rehaussement du plexus choroïde et du quatrième ventricule a été observé, avec un pic à la fin de la période de traitement, puis un retour progressif à la valeur initiale après une période de sevrage de 4 semaines.

Chez des rats ayant reçu du gadopiciénol (2,4 mmol/kg) une fois par semaine pendant 5 semaines, la rétention tissulaire de gadolinium au 12^e mois a diminué de ≥ 98 % dans les reins, de ≥ 94 % dans le foie, de ≥ 84 % dans les muscles et de ≥ 74 % dans le cerveau, par rapport aux concentrations tissulaires mesurées au 1^{er} mois. Dans la diaphyse de ces rats, la teneur en gadolinium a augmenté jusqu'à 29 %, tandis qu'elle a diminué dans la moelle osseuse, l'épiphyse et le crâne de ≥ 7 % au 12^e mois par rapport au 1^{er} mois. Des lésions histologiques du glomérule, de la capsule de Bowman et une activation tubulaire ont été observées, et une contribution du gadopiciénol ne peut être exclue.

Chez des rats au JPN 10 ayant reçu un bolus intraveineux unique de gadopiciénol (0,6, 1,25 et 2,5 mmol/kg) suivi d'une période de récupération de 9 semaines, les concentrations mesurables de gadolinium étaient les plus élevées dans le rein, suivies du fémur, du cerveau et du cervelet. Après 9 semaines, $\geq 96,5$ % du gadolinium avait été éliminé de tous les tissus évalués, chez les deux sexes et à toutes les doses. Chez des rats ayant reçu des administrations intraveineuses répétées de gadopiciénol à intervalles de 4 jours du JPN 10 au JPN 30, suivies d'une période de récupération de 9 semaines, les concentrations de gadolinium étaient les plus élevées dans le rein, suivies du fémur, du cerveau/cervelet, du foie et de la peau. Les concentrations tissulaires de gadolinium dans le rein et le fémur étaient statistiquement significativement plus élevées après administration répétée qu'après administration unique, à toutes les doses.

Des administrations répétées de gadopiciénol ont entraîné une vacuolisation tubulaire corticale rénale, dépendante de la dose et réversible, chez les rats mâles et femelles. Une diminution réversible des concentrations sériques de ferritine a été observée chez les rats mâles et femelles ayant reçu des doses répétées de gadopiciénol à 1,25 et 2,5 mmol/kg.

Aucune lésion cutanée pathologique de type FSN n'a été observée après administration de gadopiciénol (2,5 mmol/kg/jour pendant 5 jours consécutifs) dans des modèles de rats présentant une insuffisance rénale.

PARTIE III

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

VUEWAY^{MD}

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra VUEWAY. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire. Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de VUEWAY, adressez-vous à un professionnel de la santé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les agents de contraste à base de gadolinium (comme VUEWAY) augmentent le risque de présenter une maladie rare appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients présentant :

- une insuffisance rénale chronique grave; ou
- une lésion rénale aiguë.

Dans la FSN, la peau peut devenir épaisse, dure et rugueuse, ce qui rend les mouvements des articulations plus difficiles. La FSN peut aussi toucher d'autres parties du corps, comme les muscles et les organes, et peut, dans de rares cas, entraîner la mort. Avant de vous administrer VUEWAY, votre professionnel de la santé vérifiera si vous avez des problèmes rénaux. Il évitera de vous donner VUEWAY si vous avez certains problèmes rénaux, sauf si cela est absolument nécessaire. Il s'assurera également de vous administrer la dose appropriée et d'attendre suffisamment de temps avant de vous donner une nouvelle dose. Consultez aussi la section « Autres mises en garde » ci-dessous pour plus d'information.

Ne pas utiliser par voie intrathécale.

Si ce médicament est injecté dans le canal rachidien (injection intrathécale), les agents de contraste à base de gadolinium comme VUEWAY peuvent entraîner des effets secondaires graves pouvant mettre la vie en danger, notamment :

- Coma (perte de conscience prolongée)
- Encéphalopathie (modifications du fonctionnement du cerveau)
- Convulsions (perte temporaire de conscience et du contrôle des muscles)
- Décès

VUEWAY doit être administré uniquement par voie intraveineuse (IV).

À quoi sert VUEWAY :

VUEWAY est un agent de contraste utilisé lors d'examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du corps, y compris du cerveau et de la colonne vertébrale. Il est utilisé chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Comment fonctionne VUEWAY :

L'IRM est une forme d'imagerie diagnostique médicale qui crée des images détaillées des organes et des tissus à l'intérieur du corps.

VUEWAY est un agent de contraste à base de gadolinium qui rend certaines régions plus brillantes à l'IRM, ce qui permet à votre professionnel de la santé de voir les tissus anormaux.

Les ingrédients de VUEWAY sont :

Ingrédient médicinal : gadopiciénol
Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium, tétraxétan, trométamol et eau pour injection

VUEWAY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution, 485,1 mg/mL (0,5 mmol/mL) de gadopiciénol.

N'utilisez pas VUEWAY dans les cas suivants :

- Vous présentez une hypersensibilité à gadopiciénol, ou à l'un des ingrédients dans VUEWAY
- Vous êtes allergique à l'un des composants du contenant de VUEWAY

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VUEWAY, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà fait une réaction à un agent de contraste dans le passé;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'allergies (p. ex., rhume des foins) dans le passé
- vous avez déjà souffert d'asthme dans le passé;
- vous avez déjà souffert de crises convulsives dans le passé;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :**Accumulation de gadolinium dans le cerveau**

Le gadolinium contenu dans VUEWAY peut s'accumuler dans le cerveau après plusieurs administrations. On ne sait pas quels effets cela peut avoir sur le cerveau. Votre professionnel de la santé évaluera soigneusement la nécessité d'utiliser des doses répétées de VUEWAY et utilisera la dose la plus faible possible.

Fibrose systémique néphrogénique (FSN)

VUEWAY peut provoquer une FSN. Il s'agit d'une maladie rare et grave qui n'a, jusqu'à présent, été observée que chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère.

La FSN peut rendre la peau épaisse, dure et rugueuse, ce qui peut rendre les mouvements des articulations difficiles. Elle peut aussi toucher d'autres organes et, dans de rares cas, entraîner la mort. Avant de vous administrer VUEWAY, votre professionnel de la santé vérifiera si vous avez des problèmes rénaux. Informez votre professionnel de la santé avant de recevoir VUEWAY si vous avez des problèmes rénaux. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des symptômes de FSN après avoir reçu VUEWAY, notamment : changements de la peau (durcissement, épaissement, sensation de brûlure, démangeaisons, desquamation, assombrissement de la peau, resserrement de la peau), plaques rouges ou foncées sur la peau, raideur des articulations avec difficulté à bouger, douleur aux hanches ou aux côtes, douleur intense, faiblesse musculaire.

Informez également votre professionnel de la santé si vous avez déjà présenté des symptômes de FSN après un examen IRM dans le passé.

Convulsions

Des convulsions ont été rapportées après l'utilisation de VUEWAY. On ne sait pas si VUEWAY en est la cause, mais les personnes ayant déjà eu des convulsions peuvent présenter un risque plus élevé. Informez votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu des convulsions. Votre professionnel de la santé vous surveillera pendant l'administration de VUEWAY et pendant un certain temps après.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser VUEWAY :

- VUEWAY vous sera administré par un professionnel de la santé,
- Il sera administré directement dans une veine.
- Il vous sera administré avant votre examen d'IRM
- Suivez toutes les instructions de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose que vous recevrez en fonction de votre poids.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VUEWAY, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation VUEWAY :

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

Les effets secondaires incluent :

- Douleur, sensation de chaleur ou de froid, rougeur, enflure ou engourdissement à l'endroit où VUEWAY a été injecté
- Étourdissements, maux de tête
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Sensation d'engourdissement dans la bouche
- Sensation de chaleur
- Modification du rythme cardiaque (le cœur met plus de temps que d'habitude à reprendre un rythme normal entre les battements)
- Goût métallique ou amer dans la bouche
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Fatigue
- Rougeur ou irritation de la peau
- Diminution de l'appétit
- Enflure de la paupière
- Fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

FRÉQUENCE/EFFET SECONDAIRE/SYMPTÔME	CONSULTEZ VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		OBTENEZ IMMÉDIATEMENT DE L'AIDE MÉDICALE
	DANS LES CAS SÉVÈRES SEULEMENT	DANS TOUS LES CAS	
RARE			
Réaction allergique grave pouvant être mortelle : enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire.		X	X
Fibrose systémique néphrogénique (FSN) (maladie grave où la peau devient épaisse, rugueuse et dure) : changements de la peau, notamment durcissement, épaississement, sensation de brûlure, démangeaisons, desquamation, assombrissement, resserrement de la peau, plaques rouges ou foncées sur la peau, raideur des articulations avec difficulté à bouger, douleur aux hanches ou aux côtes, douleur intense, faiblesse musculaire, ainsi que des effets sur le fonctionnement normal des organes internes pouvant être potentiellement mortels.		X	X
Lésion rénale aiguë (problèmes rénaux soudains et rapides) : enflure des jambes ou des pieds, rétention de liquides, nausées, fatigue, diminution de la quantité d'urine, agitation ou confusion.		X	
Convulsions (changement soudain et temporaire du fonctionnement du cerveau) : mouvements de secousses ou de tremblements du corps, perte de conscience ou d'attention, ou vision de lumières clignotantes.		X	

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declarationcanada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Jeter toute portion inutilisée au plus tard 24 heures après la première ponction.

Pour en savoir plus sur VUEWAY :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant www.bracco.com/fr-ca; ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-5820.

Le présent feuillet été rédigé par BRACCO IMAGING Canada.



BRACCO IMAGING Canada
11065 boul. L.-H. Lafontaine, Anjou, Quebec, Canada H1J 2Z4

Date de révision: avril 2026