

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vueway 0,5 mmol/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 485,1 mg gadopiklenolu (odpovídá 0,5 mmol gadopiklenolu a 78,6 mg gadolinia).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok

Průměrná osmolalita při 37 °C	850 mosm/kg H <sub>2</sub> O
pH	7,0–7,8
Viskozita při 20 °C	12,5 mPa·s
Viskozita při 37 °C	7,7 mPa·s

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek Vueway je indikován u dospělých a dětí ve věku od 2 let pro zvýšení kontrastu při zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), ke zlepšení detekce a vizualizace patologických stavů s narušením hematoencefalické bariéry (BBB) a/nebo abnormální vaskularitou:

- mozku, páteře a souvisejících tkání centrálního nervového systému (CNS);
- jater, ledvin, slinivky břišní, prsou, plic, prostaty a muskuloskeletálního systému.

Má být používán, pouze pokud jsou diagnostické informace nepostradatelné a nelze je získat snímkováním magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek mají podávat pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci s odbornými zkušenostmi s prováděním magnetické rezonance po podání kontrastní látky gadolinia.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Vueway je 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti), aby byl zajištěn diagnosticky přiměřený kontrast pro všechny indikace.

Dávka má být vypočítána na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překračovat doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

V následující tabulce 1 je uveden objem, který má být podán podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1: Objem přípravku Vueway, který má být podán podle tělesné hmotnosti**

<b>TĚLESNÁ HMOTNOST</b> kilogramy (kg)	<b>Objem</b> mililitry (ml)	<b>MNOŽSTVÍ</b> milimoly (mmol)
10	1	0,5
20	2	1,0
30	3	1,5
40	4	2,0
50	5	2,5
60	6	3,0
70	7	3,5
80	8	4,0
90	9	4,5
100	10	5,0
110	11	5,5
120	12	6,0
130	13	6,5
140	14	7,0

#### *Starší osoby*

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz bod 4.4 a 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se gadopiklenol podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky (viz bod 4.4). Jestliže je gadopiklenol nutné podat, je třeba, aby dávka nepřevýšila 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti). Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce gadopiklenolu opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávky považována za potřebnou. Doporučuje se obezřetnost, zejména v perioperačním období transplantace jater (viz výše „Pacienti s poruchou funkce ledvin“).

#### *Pediatrická populace (2 roky a starší)*

Doporučená a maximální dávka přípravku Vueway je 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) pro všechny indikace. Během vyšetření se nepodává víc než jedna dávka.

Bezpečnost a účinnost přípravku Vueway u dětí mladších 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek je určen pouze pro intravenózní podání.

Doporučená dávka se podává intravenózně jako bolusová injekce přibližně 2 ml za sekundu s následným propláchnutím injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ruční injekcí nebo automatickým injektorem.

Při intravenózním podávání kontrastní látky má být pacient pokud možno v poloze vleže. Vzhledem k tomu, že zkušenosti ukazují, že většina nežádoucích účinků se projeví během několika minut po podání, má být pacient během podávání a ještě minimálně půl hodiny po něm pozorován (viz bod 4.4).

Pokyny k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním viz bod 6.6.

### *Pediatrická populace*

U dětí má být kvůli lepší přesnosti podaného objemu používán přípravek Vueway v injekčních lahvičkách s jednorázovou injekční stříkačkou o objemu odpovídajícím množství, které má být injekčně podáno.

## Pořízení snímků

Po podání injekce může být podle používaných pulzních sekvencí a protokolu vyšetření zahájeno snímkování MRI s kontrastní látkou. Optimální zesílení signálu je obecně pozorováno během arteriální fáze a přibližně 15 minut po injekci. Ke snímkování s kontrastní látkou jsou vhodné zejména sekvence vážené časem longitudinální relaxace (T1).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Gadopiklenol se nesmí používat intratekálně. Při intratekálním použití kontrastních látek na bázi gadolinia byly hlášeny závažné, život ohrožující a smrtelné případy, především s neurologickými reakcemi (např. kóma, encefalopatie, záchvaty).

Je nutno dodržovat obvyklá bezpečnostní opatření pro vyšetření MRI, jako je vyloučení pacientů s kardiostimulátory, s feromagnetickými cévními svorkami, s infuzními pumpami, s nervovými stimulátory, s kochleárnými implantáty nebo s podezřením na cizí kovové předměty v těle, zejména v oku.

Snímky MRI pořízené po podání tohoto přípravku mají být vyhodnocovány a popisovány pouze zdravotnickými pracovníky vyškolenými v popisu snímků MRI po podání gadolinia.

Nejsou dostupné žádné nebo jen omezené klinické údaje o účinnosti gadopiklenolu při snímkování CNS u pacientů se zánětlivými, infekčními, autoimunitními nebo demyelinizačními poruchami (jako je roztroušená skleróza), u pacientů s akutním nebo chronickým infarktem nebo u pacientů s intramedulárními lézemi v páteři.

Nejsou dostupné ani žádné nebo jen omezené klinické údaje o účinnosti gadopiklenolu při snímkování těla u pacientů se zánětlivými, infekčními a autoimunitními stavy, např. akutní nebo chronické pankreatitidy, zánětlivého onemocnění střev, zánětlivých onemocnění hlavy a krku nebo endometriózy.

## Potenciální hypersenzitivita nebo anafylaktické reakce

- Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium může dojít k hypersenzitivní reakci, která může být i život ohrožující. Hypersenzitivní reakce mohou být alergické (popisované jako anafylaktické reakce, pokud jsou závažné) nebo nealergické. Může k nim docházet okamžitě po injekci (během méně než 60 minut) nebo opožděně (až 7 dnů). Anafylaktické reakce mohou nastat okamžitě a mohou být smrtelné. Nezávisí na dávce, mohou se vyskytnout i po první dávce

přípravku a často jsou nepředvídatelné.

- Během snímkování je nutný dohled lékaře. Objeví-li se hypersenzitivní reakce, musí se podávání kontrastní látky okamžitě přerušit a podle potřeby se musí zahájit odpovídající léčba. Během celého vyšetření je tedy nutno udržovat venózní přístup. Musí být pohotově k dispozici vhodné léky (např. epinefrin a antihistaminika), endotracheální trubice a respirátor, aby bylo možno okamžitě zahájit naléhavá opatření.
- Riziko hypersenzitivní reakce může být vyšší u pacientů s předchozí reakcí na kontrastní látky obsahující gadolinium, s bronchiálním astmatem nebo s alergiemi.

### Porucha funkce ledvin a nefrogenní systémová fibróza (NSF)

Před podáním gadopiklenolu se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení poruchy funkce ledvin.

Existují zprávy o nefrogenní systémové fibróze (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů s těžkou, akutní nebo chronickou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zvláštní riziko je u pacientů podstupujících transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater gadopiklenol podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání gadopiklenolu může být vhodným postupem k jeho odstranění z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

### Starší pacienti

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadopiklenolu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů starších 65 let screeningové vyšetření k odhalení poruchy funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná obezřetnost (viz bod 4.2).

### Záchvatovitá onemocnění

Stejně jako je tomu při použití jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium, jsou u pacientů se sníženým prahem záchvatů nutná zvláštní opatření. Veškeré vybavení a léky proti záchvatům během snímkování magnetickou rezonancí musejí být předem připraveny k použití.

### Extravazace

Během podávání je nutná opatrnost, aby nedošlo k extravazaci. V případě extravazace musí být injekce okamžitě ukončena. V případě lokálních reakcí má být podle potřeby provedeno vyšetření a následná léčba.

### Kardiovaskulární onemocnění

U pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním má být gadopiklenol podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizik a přínosů, protože dosud nejsou dostupné žádné údaje.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 15 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### Souběžná léčba, kterou je třeba vzít v úvahu

Účinnost mechanismů kardiovaskulární kompenzace při poruchách krevního tlaku snižují: betablokátory, vazodilatorní látky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté receptoru angiotenzinu II. Před podáním gadopiklenolu tak musí lékař ověřit, zda pacient souběžně neužívá některý z těchto léčivých přípravků.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o použití kontrastních látek na bázi gadolinia včetně gadopiklenolu u těhotných žen jsou omezené. Gadopiklenol může procházet placentou. Není známo, zda je expozice gadolinium spojena s nežádoucími účinky na plod. Studie na zvířatech prokázaly malý přenos placentou a nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vueway lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje podání gadopiklenolu.

### Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání Vuewayu v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují narušení fertility (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vueway nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě vpichu, bolest hlavy, nauzea, pocit chladu v místě vpichu, únava a průjem.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V následující tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky na základě klinických studií zahrnujících 1047 subjektů, kterým byl podán gadopiklenol v rozmezí od 0,05 ml na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,025 mmol na kg tělesné hmotnosti) do 0,6 ml na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,3 mmol na kg tělesné hmotnosti).

Nežádoucí účinky jsou v tabulce níže uvedeny podle třídy orgánových systémů a podle následující četnosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené po podání gadopiklenolu**

Třída orgánových systémů	Frekvence	
	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému	–	Hypersenzitivita*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Dysgeuzie
Gastrointestinální poruchy	–	Průjem, nauzea, bolest břicha, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu**	Únava, pocit horka

\* Okamžité reakce (alergická dermatitida, erytém, dyspnoe, dysfonie, sevření hrdla, podráždění hrdla, parestázie úst a návaly horka) i opožděné reakce (periorbitální edém, otok, vyrážka a svědění).

\*\* Reakce v místě vpichu zahrnuje bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu, pocit chladu v místě vpichu, pocit tepla v místě vpichu, hematom v místě vpichu a erytém v místě vpichu.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Hypersenzitivita*

Okamžité reakce jsou účinky, které se projevují současně nebo postupně, a ke kterým nejčastěji patří kožní, respirační a vaskulární reakce. Každá známka může být varovným příznakem počínajícího šoku a ve velmi vzácných případech může vést k úmrtí.

#### *Nefrogenní systémové fibrózy (NSF)*

U jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium byly hlášeny izolované případy NSF (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace (2 roky a starší)

Do klinické studie bylo zařazeno celkem 80 pediatrických pacientů ve věku od 2 let.

Ve srovnání s dospělými nevykazoval bezpečnostní profil gadopiklenolu u této populace žádné zvláštní bezpečnostní riziko.

U 14 pacientů (17,5 %) se během nebo případně po podání gadopiklenolu vyskytlo celkem 31 nežádoucích příhod během léčby (TEAE). Dvanáct nežádoucích příhod TEAE bylo hlášeno v kohortě CNS a 2 v kohortě Tělo.

Z těchto nežádoucích příhod TEAE byla 1 příhoda u 1 pacienta (1,25 %) z kohorty CNS považována za související s gadopiklenolem.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Maximální jednorázová denní dávka ověřovaná u lidí byla 0,6 ml na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,3 mmol na kg tělesné hmotnosti), což odpovídá šestinásobku doporučené dávky.

Dosud nebyly hlášeny žádné známky intoxikace z předávkování.

Gadopiklenol může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paramagnetické kontrastní látky, ATC kód: V08CA12.

Gadopiklenol je paramagnetická látka pro magnetickou rezonanci (MRI).

#### Mechanismus účinku

Účinek zvyšující kontrast je zprostředkován gadopiklenolem, což je makrocyclický neiontový komplex gadolinia, účinná frakce, která v těle zvyšuje relaxační rychlost vodních protonů v její blízkosti, a to vede ke zvýšení intenzity signálu (jasu) tkání.

Když je gadopiklenol umístěn do magnetického pole (pacient v přístroji MRI), zkracuje relaxační časy  $T_1$  a  $T_2$  v cílových tkáních. Míra, do jaké může kontrastní látka ovlivnit rychlost relaxace tkáňové vody ( $1/T_1$  nebo  $1/T_2$ ), se nazývá relaxivita ( $r_1$  nebo  $r_2$ ).

Gadopiklenol díky svému chemickému složení vykazuje vysokou relaxivitu ve vodě (viz tabulka 3), protože dokáže vyměnit dvě molekuly vody spojené s gadolinem a doplnit jimi své koordinační číslo, které zahrnuje čtyři atomy dusíku a tři atomy kyslíku z karboxylových funkcí chelátu gadopiklenolu. Tím se vysvětluje, proč gadopiklenol podávaný v poloviční dávce gadolinia ve srovnání s jinými nespecifickými kontrastními látkami obsahujícími gadolinium může poskytovat stejné zvýšení kontrastu.

**Tabulka 3: Relaxivita při 37 °C pro gadopiklenol**

Magnetické pole	$r_1$ (mmol <sup>-1</sup> .las <sup>-1</sup> )			$r_2$ (mmol <sup>-1</sup> .las <sup>-1</sup> )		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaxivita ve vodě	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaxivita v biologickém prostředí	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Do dvou pivotních studií byli zařazeni dospělí pacienti podstupující snímkování MRI s gadopiklenolem v dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) a MRI s gadobutrolem v dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti). Do jedné studie (studie 1; PICTURE) bylo zařazeno 256 pacientů se známými nebo vysoce suspektními lézemi CNS s fokálními oblastmi narušené BBB (např. primární a sekundární nádory). Většina pacientů (72 %) měla nádory na mozku, 20 % mělo metastázy v mozku nebo v páteři a 8 % mělo jinou patologii.

Druhá studie (studie 2; PROMISE) zahrnovala 304 pacientů se známými abnormalitami nebo lézemi nebo s podezřením na ně v jiných oblastech těla (8 % v oblasti hlavy a krku, 28 % v oblasti hrudníku, 35 % v oblasti břicha, 22 % v oblasti pánve a 7 % v muskuloskeletálním systému), a to podle nálezu předchozího zobrazovacího vyšetření, např. CT nebo MRI. Nejčastější patologií byly nádory prsu (23 %) a nádory jater (21 %).

Hlavním cílovým parametrem bylo vyhodnocení vizualizace lézí podle 3 kritérií současně (ohraničení, vnitřní morfologie a stupeň zvýšení kontrastu) třemi nezávislými zaslepenými hodnotiteli na základě čtyřbodové stupnice. Pro každé ze 3 kritérií byl vypočítán aritmetický průměr skóre jako součet skóre pro maximálně 3 nejrepresentativnější léze vydělený počtem lézí.

V obou studiích byla prokázána:

- Superiorita kombinovaného snímkování MRI bez kontrastní látky a s gadopiklenolem jako kontrastní látkou (párové) oproti snímkování MRI bez kontrastní látky (před porovnáním) u všech 3 kritérií vizualizace lézí ( $p < 0,0001$  u všech tří hodnotitelů, párové t-testy pro odpovídající léze).

- Non-inferiorita gadopiklenolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) oproti gadobutrolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) ( $p < 0,0001$  u všech tří hodnotitelů, párové t-testy pro odpovídající léze).

Non-inferioritu gadopiklenolu při dávce 0,05 mmol/kg tělesné hmotnosti ve srovnání s gadobutrolem při dávce 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti prokázala v obou studiích také souhrnná analýza primárního výsledku za všechny tři hodnotitele a za každé kritérium vizualizace lézí, jak je uvedeno v tabulce 4 níže.

**Tabulka 4: Vizualizace lézí – vyhodnocení mimo pracoviště – kompletní analytický soubor**

	n pacientů	Průměr podle metody LS (SE)			Rozdíl při 95% CI	Hodnota p
		Gadopiklenol	Gadobutrol	Rozdíl		
<b>Studie 1 (PICTURE)</b>						
Ohraničení	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Vnitřní morfologie	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Stupeň zvýšení kontrastu	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
<b>Studie 2 (PROMISE)</b>						
Ohraničení	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Vnitřní morfologie	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Stupeň zvýšení kontrastu	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546

CI: interval spolehlivosti; LS: nejmenší čtverce; SE: směrodatná chyba.

Sekundárními hodnocenými kritérii byla kvantitativní hodnocení (poměr kontrastu k šumu, poměr léze k mozku (pozadí) a zvýraznění léze v procentuálním vyjádření), celková diagnostická preference a dopad na pacientovu léčbu.

Ve studii 1 byly poměr lézí k mozku a zvýraznění lézí v procentuálním vyjádření statisticky významně vyšší u gadopiklenolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) než u gadobutrolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) u všech 3 hodnotitelů. Poměr kontrastu k šumu byl statisticky významně vyšší u 2 hodnotitelů. Ve studii 2 bylo zvýraznění lézí v procentuálním vyjádření významně vyšší u gadopiklenolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) než u gadobutrolu při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti). U poměru léze k pozadí nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Parametry vizualizace lézí (např. koprimární cílové parametry a kvantitativní hodnocení, jako je poměr kontrastu k šumu, poměr léze k mozku (pozadí) a zvýraznění léze v procentuálním vyjádření) byly hodnoceny u všech lézí identifikovaných zaslepenými hodnotiteli, nezávisle na jejich velikosti, u více než 86 % pacientů ve studii CNS a u více než 81 % pacientů ve studii Body (Tělo), kteří neměli více než 3 léze. U zbývajících pacientů, u nichž byly viditelné více než 3 léze, byla vybrána podskupina 3 nejrepresentativnějších lézí pro hodnocení koprimárních cílových parametrů. Proto u těchto pacientů nebyly další léze hodnoceny. V důsledku toho nelze u těchto nevybraných lézí extrapolovat technické možnosti vizualizace lézí pro obě kontrastní látky.

Celková diagnostická preference byla hodnocena u globálně sestavených párů odpovídajících snímků (vyhodnocení snímků z obou snímkování MRI hodnocených vedle sebe) dalšími třemi zaslepenými hodnotiteli v každé studii. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5 níže. Ve studii 1 vyjádřila většina hodnotitelů preferenci pro snímky pořízené po podání gadopiklenolu. Ve studii 2 nevyjádřila většina hodnotitelů žádnou diagnostickou preferenci mezi snímky pořízenými po podání gadopiklenolu a po podání gadobutrolu.



**Tabulka 5: Výsledky celkové diagnostické preference pro studii 1 (CNS) a studii 2 (Tělo)**

	Hodnotitel	n	Preference pro gadopiklenol	Bez preference	Preference pro gadobutrol	Hodnota p*
Studie 1 (CNS)	4	241	108 (44,8 %)	98 (40,7 %)	35 (14,5 %)	< 0,0001
	5	241	131 (54,4 %)	52 (21,6 %)	58 (24,1 %)	< 0,0001
	6	241	138 (57,3 %)	56 (23,2 %)	47 (19,5 %)	< 0,0001
Studie 2 (Tělo)	4	276	36 (13,0 %)	216 (78,3 %)	24 (8,7 %)	0,1223
	5	276	40 (14,5 %)	206 (74,6 %)	30 (10,9 %)	0,2346
	6	276	33 (12,0 %)	228 (82,6 %)	15 (5,4 %)	0,0079

\* Wilcoxonův párový test.

Změna pacientova plánu léčby byla hlášena po podání gadopiklenolu v dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) u 23,3 % pacientů ve studii 1 a u 30,1 % pacientů ve studii 2.

Analýza podle dílčích skupin ve studii 1 ukázala, že plán léčby bylo možné změnit u 64 % z 22 pacientů, u nichž se zkoušející podle snímků z MRI bez kontrastní látky domníval, že diagnózu nelze posoudit (nebo že nelze určit stupeň gliového nádoru), u 28 % z 81 pacientů s maligní diagnózou a přibližně u 12 % ze 111 pacientů s nemaligní diagnózou.

Ve studii 2 bylo možné změnit plán léčby po vyhodnocení snímků z MRI po podání gadopiklenolu u 41 % z 22 pacientů s nevyhodnotitelnou diagnózou podle snímků z MRI bez podání kontrastní látky, u 32 % ze 165 pacientů s maligní diagnózou a u 14 % ze 64 pacientů s nemaligní diagnózou.

Post-hoc čtení všech snímků z obou klíčových studií pro CNS a tělesné indikace bylo provedeno plně zaslepeným, nepárovým, randomizovaným způsobem. Byla pozorována vysoká míra shody v detekci lézí mezi gadopiklenolem v dávce 0,05 mmol/kg a gadobutrolem v dávce 0,1 mmol/kg na úrovni léze i na úrovni pacienta. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 6 níže.

**Tabulka 6: Shoda v detekci lézí mezi gadopiklenolem v dávce 0,05 mmol/kg a gadobutrolem v dávce 0,1 mmol/kg**

	Dokonalá shoda na úrovni léze*	Dokonalá shoda na úrovni pacienta*
Studie 1 (CNS)	88,0 % až 89,8 %	84,3 % až 86,0 %
Studie 2 (Tělo) celkově	92,3 % až 95,5 %	81,3 % až 85,0 %
Hlava a krk	89,5 % až 100 %	70,6 % až 94,1 %
Hrudník	88,3 % až 93,2 %	69,8 % až 73,2 %
Pánev	91,7 % až 100 %	87,5 % až 94,6 %
Břicho	94,6 % až 95,2 %	84,0 % až 87,2 %
Svalová a kosterní soustava	100 %	100 %

\* Rozsah hodnot podle hodnotitelů (3 hodnotitelé na oblast)

#### *Pediatrická populace*

Do jedné explorativní studie (studie 3) s jednorázovou dávkou gadopiklenolu (0,1 ml na kg tělesné hmotnosti, ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) bylo zařazeno 80 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 let, z nichž 60 podstoupilo snímkování CNS magnetickou rezonancí a 20 snímkování těla magnetickou rezonancí.

Byla vyhodnocena diagnostická účinnost a nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi pediatrickými věkovými skupinami.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vueway u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při detekci a vizualizaci poruch nebo lézí

s podezřením na abnormální vaskularitu v různých oblastech těla pro diagnostické účely (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost gadopiklenolu (u lidí) je 100 %, protože se podává pouze intravenózní cestou.

Po intravenózní dávce 0,1 až 0,2 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05, resp. 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) byla hodnota  $C_{\max}$   $525 \pm 70$   $\mu\text{g/ml}$ , resp.  $992 \pm 233$   $\mu\text{g/ml}$ .

Hodnota  $C_{\max}$  se u pacientů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin po dávce 0,2 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) zvýšila 1,1násobně, 1,1násobně, resp. 1,4násobně a plocha pod křivkou  $AUC_{\text{inf}}$  1,5násobně, 2,5násobně, resp. 8,7násobně.

Na základě výsledků populačních farmakokinetických simulací se také očekává, že zvýšení hodnot  $C_{\max}$  a  $AUC_{\text{inf}}$  bude podobné i při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti).

### Distribuce

Gadopiklenol je po intravenózním podání rychle distribuován extracelulárními tekutinami.

Po podání dávky 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti) byl distribuční objem  $V_d$   $12,9 \pm 1,7$  l.

Vazba  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenolu *in vitro* na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná a nezávisí na koncentraci gadopiklenolu, neboť  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenol se váže na lidské plazmatické proteiny z 0,0–1,8 % a na lidské červené krvinky z 0,0–0,1 %.

### Biotransformace

Gadopiklenol není metabolizován.

Neprobíhající metabolizace je potvrzena *in vitro* údaji za použití sdružených lidských jaterních mikrozomů inkubovaných  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenolem. Po 120 minutách bylo  $\geq 95$  %  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenolu v nezměněné formě. Podobné výsledky byly pozorovány i při inkubaci tepelně inaktivovaných sdružených lidských jaterních mikrozomů (negativních kontrol)  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenolem, což rovněž naznačuje, že  $^{153}\text{Gd}$ -gadopiklenol není metabolizován.

### Eliminace

Gadopiklenol se vylučuje rychle v nezměněné formě ledvinami glomerulární filtrací. Po podání dávky 0,1 až 0,2 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05, resp. 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) byl průměrný poločas biologického vylučování z plazmy ( $t_{1/2}$ ) u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin 1,5, resp. 1,7 hodiny a clearance dosahovala  $100 \pm 10$  ml/min, resp.  $96 \pm 12$  ml/min. Vylučování močí je hlavní cestou eliminace gadopiklenolu, přičemž přibližně 98 % dávky se močí vyloučí po 48 hodinách bez ohledu na podanou dávku.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil gadopiklenolu je v rozsahu zkoumaných dávek (0,05 až 0,6 ml na kg tělesné hmotnosti, ekvivalent 0,025 až 0,3 mmol na kg tělesné hmotnosti) lineární bez rozdílu mezi muži a ženami. Průměrná maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) a plocha pod křivkou ( $AUC_{\text{inf}}$ ) se zvyšovaly úměrně dávce.

## Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie fáze II (studie 3) s jednorázovou dávkou gadopiklenolu 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti), do které bylo zařazeno 60 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 let, kteří podstoupili snímkování CNS magnetickou rezonancí.

Jednotlivé parametry predikované z farmakokinetického modelu populace a normalizované podle tělesné hmotnosti byly u dospělých i u dětí podobné. Terminální biologický poločas byl 1,77 hodiny ve věkové skupině 12–17 let, 1,48 hodiny ve věkové skupině 7–11 let a 1,29 hodiny ve věkové skupině 2–6 let. Medián clearance se pohyboval od 0,08 l/h/kg (ve věkové skupině 12–17 let) do 0,12 l/h/kg (ve věkové skupině 2–11 let).

Farmakokinetika gadopiklenolu u dětí ve věku od 2 do 17 let je srovnatelná s farmakokinetikou u dospělých.

## Porucha funkce ledvin a možnost eliminace dialýzou

Biologický poločas ( $t_{1/2}$ ) je u pacientů s poruchou funkce ledvin delší a prodlužuje se se stupněm poruchy funkce ledvin. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$ ), středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) a těžkou poruchou funkce ledvin ( $15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) byla průměrná doba  $t_{1/2}$  3,3; 3,8, resp. 11,7 hodin a clearance dosahovala 1,02; 0,62, resp. 0,17 ml/min/kg.

Hodnota  $C_{\max}$  se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin po podání dávky 0,2 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,1 mmol na kg tělesné hmotnosti) zvýšila 1,1násobně, 1,1násobně, resp. 1,4násobně a plocha pod křivkou  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  1,5násobně, 2,5násobně, resp. 8,7násobně.

Na základě výsledků populačních farmakokinetických simulací se také očekává, že zvýšení hodnot  $C_{\max}$  a  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  bude podobné i při dávce 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti).

Vylučování močí je se zhoršující se poruchou funkce ledvin opožděné. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo více než 90 % podané dávky zjištěno v moči během 48 hodin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo více než 84 % podané dávky zjištěno v moči během 5 dnů.

U pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD) bylo možné účinně odstranit gadopiklenol z plazmy čtyřhodinovou hemodialýzou, protože už na konci první hemodialýzy bylo procento poklesu koncentrace v krvi 95 až 98 %.

## Tělesná hmotnost

Vliv tělesné hmotnosti byl zkoumán pomocí populačních farmakokinetických simulací u pacientů s tělesnou hmotností od 40 kg do 150 kg, kteří dostali dávku gadopiklenolu 0,1 ml na kg tělesné hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol na kg tělesné hmotnosti). Poměr mediánu plochy pod křivkou  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  gadopiklenolu mezi typickým zdravým subjektem s tělesnou hmotností 70 kg a subjekty s tělesnou hmotností 40 kg a 150 kg byl 0,86, resp. 2,06. Poměr plazmatické koncentrace 10, 20 a 30 minut po podání mezi typickým zdravým subjektem s tělesnou hmotností 70 kg a subjekty s tělesnou hmotností 40 kg až 150 kg se pohyboval od 0,93 do 1,26.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity na juvenilních zvířatech neodhalily žádné relevantní nálezy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Tetraxetan  
Trometamol  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### Pro injekční lahvičky:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím uživatel a obvykle nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Pro injekční lahvičky:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### Pro předplněné injekční stříkačky:

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

3 ml injekčního roztoku v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 kusu.

7,5 ml injekčního roztoku v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 nebo 25 kusech.

10 ml injekčního roztoku v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 nebo 25 kusech.

15 ml injekčního roztoku ve 20ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení 1 nebo 25 kusech.

30 ml injekčního roztoku v 50ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 kusu.

50 ml injekčního roztoku v 50ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 kusu.

100 ml injekčního roztoku ve 100ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s elastomerovou zátkou ve velikosti balení po 1 kusu.

7,5 ml, 10 ml nebo 15 ml injekčního roztoku v 15ml plastové (polypropylenové) předplněné injekční stříkačce, odstupňované po 0,5 ml, bez jehly, s elastomerovou (brombutylovou) zářezkou pístu a uzavřené elastomerovým (brombutylovým) krytem hrotu . Velikost balení 1 kus nebo vícečetné balení obsahující 10 kusů předplněných injekčních stříkaček (10 balení po 1 kusu).

7,5 ml, 10 ml nebo 15 ml injekčního roztoku v 15ml plastové (polypropylenové) předplněné injekční stříkačce, odstupňované po 0,5 ml, s elastomerovou (brombutylovou) zářezkou pístu a uzavřené elastomerovým (brombutylovým) krytem hrotu s aplikační sadou pro ruční injekci (jedna prodlužovací linka a jeden katétr) ve velikosti balení po 1 kusu.

7,5 ml, 10 ml nebo 15 ml injekčního roztoku v 15ml plastové (polypropylenové) předplněné injekční stříkačce, odstupňované po 0,5 ml, s elastomerovou (brombutylovou) zářezkou pístu a uzavřené elastomerovým (brombutylovým) krytem hrotu s aplikační sadou pro injektor Optistar Elite (jedna prodlužovací linka, jeden katétr a jedna prázdná 60 ml plastová injekční stříkačka) ve velikosti balení po 1 kusu.

7,5 ml, 10 ml nebo 15 ml injekčního roztoku v 15ml plastové (polypropylenové) předplněné injekční stříkačce, odstupňované po 0,5 ml, s elastomerovou (brombutylovou) zářezkou pístu a uzavřené elastomerovým (brombutylovým) krytem hrotu s aplikační sadou pro injektor Medrad Spectris Solaris EP (jedna prodlužovací linka, jeden katétr a jedna prázdná 115ml plastová injekční stříkačka) ve velikosti balení po 1 kusu.

Na trhu nemusí být k dispozici balení všech velikostí.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Nepoužívejte, pokud je přípravek včetně obalu otevřený nebo poškozený.

Injekční roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat.

Roztok s viditelnými známkami poškození (jako jsou částice v roztoku nebo prasklinky v injekční lahvičce) se nesmí používat.

Před použitím a během používání přípravku dodržujte zásady bezpečnosti a hygieny a aseptické techniky.

### Pro injekční lahvičky:

Zátka injekční lahvičky má být propíchnuta pouze jednou.

### Pro předplněné injekční stříkačky:

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud vykazuje jakékoli známky netěsnosti.

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití. Předplněnou injekční stříkačku k jednorázovému použití nepoužívejte opakovaně ani po vyčištění nebo sterilizaci.

Našroubujte táhlo do pístu injekční stříkačky. Je důležité otočit táhlem o další ½ otáčky a zatlačit na něj, aby se píst mohl volně otáčet.

Před použitím předplněné injekční stříkačky odstraňte otáčením kryt hrotu.

Připojení je kompatibilní s konektorem luer 6%.

Všechny spojky luer je třeba jemně, avšak bez vyvinutí nadměrné síly utáhnout rukou, aby se zajistilo jejich bezpečné spojení a zabránilo se poškození zařízení.

Před připojením k pacientovi naplňte kompletně intravenózní linku a zkontrolujte, zda v ní není vzduch:

Držte injekční stříkačku vzpřímeně a tlače píst dopředu, dokud se veškerý vzduch nevytlačí a na hrotu jehly se neobjeví tekutina nebo dokud nebude hadička naplněná.

Přesnost objemu dávky byla zkontrolována a je v souladu s normou ISO 7886-1.

Přesnost podané dávky pro injekční stříkačky o objemu 15 ml odstupňované po 0,5 ml závisí na podaném objemu. U objemu 5 až 15 ml se může lišit až o  $\pm 0,6$  ml.

Při použití s automatickým injektorem postupujte podle návodu k použití injektoru.

Veškerý nepoužitý přípravek musí být na konci vyšetření zlikvidován.

Oddělitelnou část štítku z injekčních lahviček nebo z předplněných injekčních stříkaček je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud vedete elektronickou zdravotnickou dokumentaci, zaznamenejte do ní název přípravku, číslo šarže a dávku.

Veškeré nepoužité dávky a odpad vzniklý při likvidaci a předměty, které přicházejí do styku s přípravkem při podávání tohoto přípravku automatickým aplikačním systémem musejí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bracco Imaging SPA  
Via Egidio Folli, 50  
20134 Milan  
Itálie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1773/001-025

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 12. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 12. 2024