

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vueway 0,5 mmol/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 485,1 mg gadopiclesol (svarende til 0,5 mmol gadopiclesol og 78,6 mg gadolinium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske

Klar, farveløs til svag gul opløsning.

Gennemsnitlig osmolalitet ved 37° C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0.-7,8
Viskositet ved 20 °C	12,5 mPa s
Viskositet ved 37 °C	7,7 mPa s

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Vueway er indiceret til voksne og børn i alderen 2 år og derover til kontrastforstærket MRI-scanning for at forbedre påvisning og visualisering af patologier med forstyrrelse af blod-hjerne-barrieren (BBB) og/eller unormal vaskularitet af:

- hjernen, rygsøjlen og tilhørende væv i centralnervesystemet (CNS);
- lever, nyre, bugspytkirtel, bryst, lunge, prostata og bevægeapparat.

Det må kun anvendes, når den diagnostiske information er væsentlig og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel må kun administreres af uddannet sundhedspersonale med teknisk ekspertise i at udføre gadolinium-forstærket MRI.

Dosering

Den anbefalede dosis af Vueway er 0,1 ml/kg legemsvægt (lgv) (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) for at give diagnostisk tilstrækkelig kontrast til alle indikationer.

Dosen bør beregnes ud fra patientens legemsvægt og bør ikke overstige den anbefalede dosis pr. kilogram legemsvægt, der er anført i dette punkt.

Tabel 1 nedenfor angiver det volumen, der skal administreres i henhold til legemsvægten.

Tabel 1: Volumen af Vueway, der skal administreres på basis af legemsvægt

Legemsvægt (lgv) kilogram (kg)	Volumen milliliter (ml)	Mængde millimol (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

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Til patienter med nedsat nyrefunktion er det, uanset graden af denne, ikke nødvendigt at justere doseringen. Gadopiclenol må kun anvendes hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og hos patienter i den perioperative fase af en levertransplantation efter omhyggelig vurdering af risici/fordele, og hvis den diagnostiske information er essentiel og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning (se pkt. 4.4). Hvis anvendelse af gadopiclenol er nødvendig, må dosis ikke overstige 0.1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv). Der må ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. På grund af manglende information om gentagne doseringer må injektioner med gadopiclenol kun gentages med mindst 7 dages interval.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed anbefales, især i tilfælde af perioperativ levertransplantation (se "nyreinsufficiens" ovenfor).

Pædiatrisk population (2 år og derover)

Den anbefalede og maksimale dosis af Vueway er 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) for alle indikationer. Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning.

Vueways sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er kun til intravenøs brug.

Den anbefalede dosis administreres intravenøst som en bolusinjektion med ca. 2 ml/sek. efterfulgt af en skylning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske via manuel injektion eller ved brug af kontrastinjektor.

Intravaskulær administration af kontraststof bør, hvis det er muligt, ske mens patienten ligger ned. Da erfaring viser, at de fleste bivirkninger opstår inden for minutter efter administration, bør patienten holdes under observation under og efter administration i mindst en halv time (se pkt. 4.4).

For instruktioner om lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Pædiatrisk population

Hvis Vueway bruges til børn bør der anvendes hætteglas med en engangssprøjte med det volumen, der er tilpasset den mængde, der skal injiceres, for at opnå en bedre præcision af det injicerede volumen.

Billeddannelse

Kontrastforstærket MRI-scanning kan starte efter injektionen afhængigt af de anvendte pulssekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal signalforstærkning observeres generelt under den arterielle fase og inden for en periode på ca. 15 minutter efter injektion. Langsgående relaksationstider (T1-vægtede sekvenser) er særligt velegnede til kontrastforstærkede undersøgelser.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestoffer anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der bør træffes sædvanlige forsigtighedsregler til MRI-undersøgelsen, såsom udelukkelse af patienter med pacemaker, ferromagnetiske vaskulære clips, infusionspumper, nervestimulatore, cochlear implantater eller mistanke om intrakorporale, metalfremmedlegemer i kroppen, især i øjet.

MRI-billeder, der fremstilles med dette lægemiddel, bør kun analyseres og fortolkes af sundhedspersonale, der er uddannet i fortolkning af gadolinium-forstærket MRI-scanning.

Der er ingen eller begrænsede kliniske data, der undersøger ydeevnen af gadopiclesol ved CNS-billeddannelse hos patienter med inflammatoriske, infektiøse, autoimmune eller demyeliniserende sygdomme (såsom multipel sklerose), patienter med akut eller kronisk infarkt eller patienter med intramedullære læsioner i rygsøjlen.

Der er heller ingen eller begrænsede kliniske data, der undersøger ydeevnen af gadopiclesol ved billeddannelse af kroppen hos patienter med inflammatoriske, infektiøse og autoimmune tilstande, herunder akut/kronisk pancreatitis, inflammatorisk tarmsygdom, inflammatoriske sygdomme i hoved- og halsregionen og endometriose.

Risiko for overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner

- Som ved andre gadoliniumholdige kontraststoffer kan der opstå overfølsomhedsreaktioner, herunder livstruende. Overfølsomhedsreaktioner kan enten være allergi (beskrevet som anafylaktiske reaktioner, når de er alvorlige) eller ikke-allergi. De kan opstå øjeblikkeligt (efter mindre end 60 minutter) efter injektionen eller være forsinkede (op til 7 dage). Anafylaktiske reaktioner opstår øjeblikkeligt og kan være dødelige. De er uafhængige af dosen, kan forekomme selv efter den første dosis af produktet og er ofte uforudsigelige.
- Under undersøgelsen er supervision af en læge nødvendig. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal administrationen af kontraststoffet straks afbrydes og – om nødvendigt – skal en særlig behandling startes. En venøs adgang bør derfor bevares under hele undersøgelsen. For at tillade øjeblikkelige nødforanstaltninger, bør passende lægemidler (fx

adrenalin og antihistaminer), et rør til endotrakeal intubationsamt en respirator bør være ved hånden.

- Risikoen for overfølsomhedsreaktion kan være højere hos patienter med tidligere reaktion på gadoliniumholdige kontrastmidler, bronkial astma eller allergi.

Nedsat nyrefunktion

Inden administration af gadopiclesol anbefales det, at alle patienter bliver screenet for nedsat nyrefunktion ved hjælp af laboratorieprøver.

Der foreligger rapporter om nefrogen systemisk fibrose (NSF) relateret til brug af nogle gadoliniumholdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Patienter, der skal have foretaget levertransplantation, er i en særlig risikogruppe, da hyppigheden af akut nyresvigt er høj hos denne gruppe. Da der er risiko for, at der kan opstå NSF ved anvendelse af gadopiclesol, bør det derfor kun anvendes til patienter med svær nyreinsufficiens og til patienter i den perioperative fase af en levertransplantation efter en omhyggelig vurdering af risici/fordele, og hvis den diagnostiske information er særdeles vigtig og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning.

Hæmodialyse kort tid efter administration af gadopiclesol kan være gavnlig til at fjerne det fra kroppen. Der er ingen resultater, der støtter igangsættelse af hæmodialyse for at forhindre eller behandle NSF hos patienter, der ikke allerede modtager hæmodialysebehandling.

Ældre

Da den renale clearance af gadopiclesol kan være nedsat hos ældre, er det især vigtigt at screene patienter på 65 år og derover for nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Krampeanfald

Som med andre gadoliniumholdige kontraststoffer skal der tages særlige forsigtighedsregler for patienter med en lavere tærskel over for krampeanfald. Alt udstyr og alle lægemidler, der er nødvendige til imødegåelse af de kramper, der kan opstå under MR-scanningen, skal være klargjort til brug på forhånd.

Ekstravasation

Der skal udvises forsigtighed under administration for at undgå ekstravasation. I tilfælde af ekstravasation skal injektionen øjeblikkeligt stoppes. I tilfælde af lokale reaktioner bør evaluering og behandling udføres efter behov.

Kardiovaskulær sygdom

Hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom bør gadopiclesol kun administreres efter omhyggelig risiko/fordel-vurdering, da der indtil videre ikke er tilgængelige data.

Hjælpestoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 15 ml, det vil sige at den stort set er "natriumfri".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig medicinering, der skal tages i betragtning

Betablokkere, vasoaktive stoffer, angiotensin-konverterende enzymhæmmere, angiotensin II-receptorantagonister nedsætter effektiviteten af mekanismerne for kardiovaskulær kompensation for blodtryksforstyrrelser. Lægen skal indhente information før injektion af gadopiclesol om samtidig indtagelse af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af gadopiclesol til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg viste ringe overførsel fra placenta og indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Vueway bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand gør brugen af gadopiclesol nødvendig.

Amning

Gadoliniumholdige kontrastmidler udskilles i modermælk i meget små mængder (se pkt. 5.3). Der forventes ingen virkning på spædbarnet ved kliniske doser på grund af de små mængder, der udskilles i mælken og den lave absorption fra tarmen. Om amning skal fortsætte eller ophøre i en 24-timers periode efter administration af Vueway bør afhænge af lægens og den ammende moders vurdering.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg indikerer ikke nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vueway påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger var smerte på injektionsstedet, hovedpine, kvalme, kulde på injektionsstedet, træthed og diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger baseret på kliniske forsøg med 1 047 forsøgspersoner, der blev eksponeret for gadopiclesol, i doser fra 0,05 ml/kg lgv (svarende til 0,025 mmol/kg lgv) til 0,6 ml/kg lgv (svarende til 0,3 mmol/kg lgv).

Bivirkningerne er angivet nedenfor i SOC (System Organ Class) og efter hyppighed jf. følgende retningslinjer: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2: Rapporterede bivirkninger efter administration af gadopiclesol

Systemorganklasse	Frekvens	
	Almindelige	Ikke almindelige
Immunsystemet	-	Overfølsomhed*
Nervesystemet	Hovedpine	Smagsforstyrrelser
Mave-tarm-kanalen	-	Diarré, kvalme, mavesmerter, opkastning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet**	Træthed, følelse af at være varm

* Inklusive øjeblikkelige (allergisk dermatitis, rødmen, dyspnø, dysfoni, snæverhed i halsen, halsirritation, oral paræstesi og rødmen) og forsinkede (periorbitalt ødem, hævelse, udslæt og pruritus) reaktioner.

** Reaktion på injektionsstedet omfatter følgende udtryk: smerte på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, kulde på injektionsstedet, varme på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet og erytem på injektionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Umiddelbare reaktioner inkluderer en eller flere virkninger, der kan være samtidige eller sekventielle, som oftest kutane, respiratoriske og/eller kardiovaskulære reaktioner. Hvert tegn kan være en advarsel om et begyndende chok og fører meget sjældent til døden.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Der er rapporteret isolerede tilfælde af NSF med andre gadoliniumholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (2 år og derover)

I alt 80 pædiatriske patienter på 2 år og derover deltog i det kliniske forsøg. Sammenlignet med voksne viste sikkerhedsprofilen af gadopiclesol i denne population ikke nogen specifikke sikkerhedsmæssige bekymringer.

Der opstod i alt 31 TEAE'er (Treatment Emergent Adverse Events/uønskede hændelser, der opstod under behandlingen) under og/eller efter administration af gadopiclesol hos 14 patienter (17,5 %). Tolv TEAE'er blev rapporteret i CNS-kohorten og 2 i kropskohorten. Blandt disse TEAE'er blev 1 hændelse hos 1 patient (1,25 %) fra CNS-kohorten anset for at være forbundet med gadopiclesol.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den maksimale daglige enkeltdosis, testet hos mennesker var 0,6 ml/kg lgv (svarende til 0,3 mmol/kg lgv), hvilket svarer til 6 gange den anbefalede dosis.

Der er endnu aldrig rapporteret tegn på forgiftning som følge af en overdosering.

Gadopiclenol kan fjernes ved hæmodialyse. Der er dog ingen beviser for, at hæmodialyse er velegnet til forebyggelse af nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: paramagnetisk kontrastmiddel, ATC-kode: V08CA12.

Gadopiclenol er et paramagnetisk middel til MRI-scanning.

Virkningsmekanisme

Den kontrastforstærkende virkning formidles af gadopiclenol, som er den aktive del af et makrocyclisk ikke-ionisk kompleks af gadolinium, som øger de nærliggende vandprotoners relaksationstider, hvilket fører til en stigning i signalintensiteten (lystyrken) af væv.

Når det placeres i et magnetfelt (patient i MRI-scanner), forkorter gadopiclenol T_1 og T_2 relaksationstiderne i målrettede væv. I hvor høj grad et kontrastmiddel kan påvirke relaksationstiden af vævsvand ($1/T_1$ eller $1/T_2$) kaldes relaksationsevne (r_1 eller r_2).

Gadopiclenol har en høj relaksationsevne i vand (se tabel 3) på grund af dets kemiske struktur, fordi det kan udveksle to vandmolekyler, som er knyttet til gadolinium for at fuldføre dets koordinationsstal foruden de fire nitrogener og de tre oxygenere i de carboxylate funktioner af gadopiclenolchelatat. Dette forklarer, at gadopiclenol, der gives som en halv dosis gadolinium i forhold til andre ikke-specifikke gadoliniumholdige kontrastmidler, kan give den samme kontrastforstærkning.

Tabel 3: Relaksationsevne for gadopiclenol ved 37 °C

Magnetisk felt	r_1 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)			r_2 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaksationsevne i vand	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaksationsevne i et biologisk medium	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Klinisk virkning og sikkerhed

I to pivotale undersøgelser gennemgik voksne patienter MRI-scanning med gadopiclenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) og MRI-scanning med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv). Et forsøg (forsøg 1: PICTURE) omfattede 256 patienter med kendte eller stærkt formodede CNS-læsioner med fokale områder med forstyrrelse af BBB (f.eks. primære og sekundære tumorer). Størstedelen af patienterne (72 %) havde hjernetumorer, 20 % havde hjerne- eller rygøjlemetastaser og 8 % havde andre patologier.

Det andet forsøg (forsøg 2: PROMISE) omfattede 304 patienter med kendte eller formodede abnormiteter eller læsioner i andre kropsregioner (8 % i hoved og hals, 28 % i thorax, 35 % i mave, 22 % i bækken og 7 % i muskel- og skeletsystem), begge baseret på resultater af en tidligere billedbehandlingsprocedure såsom CT eller MRI. De hyppigste patologier var brysttumorer (23 %) og levertumorer (21 %).

Det primære endepunkt var evalueringen af læsionsvisualiseringen, baseret på 3 tilknyttede kriterier (grænseafbildningen, den interne morfologi og graden af kontrastforstærkning) af tre uafhængige blinde læsere ved hjælp af en 4-punkts skala. Gennemsnittet af scorerne for hvert af de 3 tilknyttede kriterier for læsionsvisualiseringen blev beregnet som summen af scorer for op til de 3 mest repræsentative læsioner divideret med antallet af læsioner.

Begge forsøg viste:

- Den kombinerede uforstærkede/kontrastforstærkede MRI (parvis) med gadoplicenol var bedre end den uforstærkede MRI (Præ) for alle 3 kriterier for læsionsvisualisering ($p < 0,0001$ for alle tre læsere, parvise t-tests på matchende læsioner).
- Gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) er ikke ringere end gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) ($p < 0,0001$ for alle tre læsere, parvise t-tests på matchende læsioner).

Den samlede analyse af det primære resultat for de tre læsere og for hvert kriterium for læsionsvisualisering viste også at gadoplicenol ved 0,05 mmol/kg ikke var ringere end gadobutrol ved 0,1 mmol/kg i begge forsøg, som vist i tabel 4 nedenfor.

Tabel 4: Læsionsvisualisering – Eksterne aflæsninger – Fuldt analysesæt

	n patienter	LS gennemsnit (SE)			95 % CI forskell	p-værdi
		Gadoplicenol	Gadobutrol	Forskel		
Forsøg 1 (PICTURE)						
Grænseafbildning	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Intern morfologi	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Grad af kontrastforstærkning	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Forsøg 2 (PROMISE)						
Grænseafbildning	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Intern morfologi	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Grad af kontrastforstærkning	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546

CI: Konfidensinterval; LS: Mindste kvadrater; SE: Standardfejl.

De sekundære kriterier, der blev evalueret, omfattede kvantitative evalueringer (forholdet mellem kontrast og støj, forholdet mellem læsion og hjerne (baggrund) og procentdel af læsionsforstærkning), overordnet diagnostisk præference og indvirkning på patientbehandling.

I forsøg 1 var forholdet mellem læsion og hjerne og procentdelen af k statistisk set signifikant højere med gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) for alle 3 læsere. Forholdet mellem kontrast og støj var statistisk set signifikant højere for 2 læsere. I forsøg 2 var procentdelen af læsionsforstærkning signifikant højere med gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) og ingen statistisk set signifikant forskel blev observeret for forholdet mellem læsion og baggrund.

Parametre for læsionsvisualisering (f.eks. co-primære endepunkter og kvantitative vurderinger, såsom kontrast/støj-forhold, læsion/hjerne (baggrund)-forhold og procentdel af læsionsforstærkning) blev vurderet for alle de læsioner, der blev identificeret af de blinde læsere, uafhængigt af deres størrelse, hos mere end 86 % af patienterne i CNS-undersøgelsen og hos mere end 81 % af patienterne i kropsundersøgelsen, hvor der ikke forekom mere end 3 læsioner. Hos de resterende patienter med mere end 3 synlige læsioner blev en undergruppe af de 3 mest repræsentative læsioner udvalgt til vurdering af de co-primære endepunkter. Derfor blev de yderligere læsioner ikke vurderet hos disse patienter. Som følge heraf kan den tekniske evne til læsionsvisualisering for begge kontrastmidler ikke ekstrapoleres for disse ikke-valgte læsioner.

Den overordnede diagnostiske præference blev vurderet på en global måde med matchende par (dvs. læsning af billeder fra begge MRI-scanninger vurderet side om side) af tre ekstra blinde læsere i hvert forsøg. Resultaterne er opsummeret i tabel 5 nedenfor. I forsøg 1 udtrykte de fleste læsere en præference for billeder taget med gadoplicenol. I forsøg 2 udtrykte de fleste læsere ingen diagnostisk præference mellem billeder taget med gadoplicenol og med gadobutrol.

Tabel 5: Resultater af overordnet diagnostisk præference for forsøg 1 (CNS) og forsøg 2 (krop)

	Læser	N	gadoplicenol foretrakkes	Ingen præference	gadobutrol foretrakkes	p-værdi*
Forsøg 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
Forsøg 2 (krop)	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

* Wilcoxon-test.

En ændring i patienternes behandlingsplan blev rapporteret efter administration af gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) hos 23,3 % og 30,1 % af patienterne i henholdsvis forsøg 1 og forsøg 2.

Analyse af undergrupper i forsøg 1 viste, at behandlingsplanen kunne ændres for 64 % af de 22 patienter, for hvem investigator mente, at diagnosen ikke kunne vurderes (eller graden af glialtumor kunne ikke bestemmes) baseret på uforstærket MRI, hos 28 % af 81 patienter med en malign diagnose og omkring 12 % af 111 patienter med en ikke-malign diagnose.

I forsøg 2 kunne behandlingsplanen ændres efter MRI med gadoplicenol for 41 % af de 22 patienter med ikke-vurderbar diagnose baseret på ikke-forstærket MRI, hos 32 % af 165 patienter med en malign diagnose og 14 % af 64 patienter med en ikke-malign diagnose.

En efterfølgende analyse af alle billeder fra begge pivotale undersøgelser vedrørende CNS- og kropsindikationer blev udført på en fuldt blindet, ikke-parret, randomiseret måde. En høj grad af overensstemmelse i læsionsdetekterbarhed mellem gadoplicenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg blev observeret på læsions- og patientniveau. Resultaterne er opsummeret i tabel 6 nedenfor.

Tabel 6: Overensstemmelse hvad angår læsionsdetekterbarhed mellem gadoplicenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg

	Perfekt match på læsionsniveau *	Perfekt match på patientniveau *
Forsøg 1 (CNS)	88,0 % til 89,8 %	84,3 % til 86,0 %
Forsøg 2 (Body) overordnet	92,3 % til 95,5 %	81,3 % til 85,0 %
Hoved og nakke	89,5 % til 100 %	70,6 % til 94,1 %
Brystkasse	88,3 % til 93,2%	69,8 % til 73,2 %
Bækken	91,7 % til 100 %	87,5 % til 94,6 %
Mave	94,6 % til 95,2 %	84,0 % til 87,2 %
Muskuloskeletal	100 %	100 %

* Værdiinterval i henhold til læseren (3 læsere pr. område)

Pædiatrisk population

I et eksplorativt forsøg (forsøg 3) med en enkelt dosis gadoplicenol (0,1 ml/kg lgv svarende til 0,05 mmol/kg lgv) deltog 80 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år, hvoraf de 60 modtog CNS-MRI og de 20 modtog krops-MRI.

Diagnostisk effektivitet blev evalueret, og der var ingen forskel blandt de pædiatriske aldersgrupper.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vueway i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til påvisning og visualisering af lidelser eller læsioner med mistanke om unormal vaskularitet i forskellige kropsregioner til diagnostiske formål (se 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af gadopiclesol (hos mennesker) er 100 %, da det kun administreres intravenøst.

Efter en intravenøs dosis på 0,1 til 0,2 ml/kg lgv (svarende til henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg lgv), var C_{max} henholdsvis 525 ± 70 mikrog/ml og 992 ± 233 mikrog/ml.

C_{max} steg 1,1 gange, 1,1 gange og 1,4 gange og AUC_{inf} steg 1,5 gange, 2,5 gange og 8,7 gange hos patienter med henholdsvis mild, moderat og svær nyreinsufficiens efter en dosis på 0,2 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv).

Derudover forventes stigningen i C_{max} og AUC_{inf} at være ens med en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) baseret på resultaterne af de farmakokinetiske simuleringer af populationerne.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles gadopiclesol hurtigt i de ekstracellulære væsker.

Efter en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) var fordelingsvolumenet V_d $12,9 \pm 1,7$ l. In vitro-bindingen af ^{153}Gd -gadopiclesol til humane plasmaproteiner er ubetydelig og uafhængig af gadopiclesolkoncentrationen, da ^{153}Gd -gadopiclesol bandt 0,0-1,8 % til humane plasmaproteiner og 0,0-0,1 % til humane røde blodlegemer.

Biotransformation

Gadopiclesol metaboliseres ikke.

Den manglende metabolisme bekræftes af in vitro-data ved brug af poolede humane levermikrosomer inkuberet med ^{153}Gd -gadopiclesol. Efter 120 minutter forblev ≥ 95 % af ^{153}Gd -gadopiclesol i uændret form. Resultaterne var ens, når varmeinaktiverede poolede humane levermikrosomer (negative kontroller) blev inkuberet med ^{153}Gd -gadopiclesol, hvilket angiver, at ^{153}Gd -gadopiclesol ikke metaboliseres.

Elimination

Gadopiclesol elimineres hurtigt i uændret form gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Efter en dosis på 0,1 til 0,2 ml/kg lgv (svarende til henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg lgv) var den gennemsnitlige elimineringshalveringstid for plasma ($t_{1/2}$) hos raske frivillige med normal nyrefunktion henholdsvis 1,5 og 1,7 timer, og clearance var henholdsvis 100 ± 10 ml/min og 96 ± 12 ml/min. Urinudskillelse er den vigtigste eliminationsvej for gadopiclesol, hvor ca. 98 % af dosis udskilles i urinen efter 48 timer uanset den administrerede dosis.

Linearitet/non-linearitet

Gadopiclesols farmakokinetiske profil er lineær i det undersøgte dosisområde (0,05 til 0,6 ml/kg lgv svarende til 0,025 til 0,3 mmol/kg lgv), uden forskel mellem mænd og kvinder. Gennemsnitlig maksimal koncentration (C_{max}) og arealet under kurven (AUC_{inf}) steg proportionalt med dosis.

Pædiatrisk population

Der blev udført et fase II-forsøg (forsøg 3) med en enkelt dosis gadopiclesol på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) med 60 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år, der modtog CNS-MRI.

De individuelle parametre, der blev forudsagt ud fra den farmakokinetiske populationsmodel og normaliseret efter legemsvægt, var ens for voksne og børn. Den terminale halveringstid var 1,77 timer for aldersgruppen 12-17-år, 1,48 timer for aldersgruppen 7-11-år og 1,29 timer for aldersgruppen 2-6-år. Den mediane clearance varierede fra 0,08 l/time/kg (for aldersgruppen 12-17 år) til 0,12 l/time/kg (for aldersgruppen 2-11 år).

Gadopiclenols farmakokinetik for børn i alderen 2 til 17 år er sammenlignelig med farmakokinetikken for voksne.

Nyreinsufficiens og dialysabilitet

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er forlænget hos personer med nyreinsufficiens og stiger afhængig af graden af nyreinsufficiens. Hos patienter med let ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$), moderat ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) og svær ($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nyreinsufficiens, var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ henholdsvis 3,3, 3,8 og 11,7 timer, og clearance var henholdsvis 1,02, 0,62 og 0,17 ml/min/kg.

C_{max} steg 1,1 gange, 1,1 gange og 1,4 gange og AUC_{inf} steg 1,5 gange, 2,5 gange og 8,7 gange hos patienter med henholdsvis mild, moderat og svær nyreinsufficiens efter en dosis på 0,2 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv).

Derudover forventes stigningen i C_{max} og AUC_{inf} at være ens med en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) baseret på resultaterne af de farmakokinetiske simuleringer af populationerne.

Urinudskillelse forsinkes med progressionen af niveauet af nyreinsufficiens. Hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens blev mere end 90 % af den administrerede dosis genfundet i urinen inden for 48 timer. Hos patienter med svær nyreinsufficiens blev ca. 84 % af den administrerede dosis genfundet i urinen inden for 5 dage.

Hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) fjernede 4 timers hæmodialyse effektivt gadopiclenol fra plasma, da procentdelen af faldet af blodkoncentrationer var 95 til 98 % ved slutningen af den første hæmodialysesession.

Vægt

Effekten af vægt blev undersøgt med farmakokinetiske simuleringer af patientpopulationer med en lgv i området mellem 40 kg til 150 kg, der fik en gadopiclenoldosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv). Forholdet mellem median AUC_{inf} gadopiclenol mellem en typisk rask forsøgsperson på 70 kg og forsøgspersoner, der vejede 40 kg og 150 kg, var henholdsvis 0,86 og 2,06. Forholdet mellem plasmakoncentrationerne 10, 20 og 30 minutter efter administration mellem en typisk rask person på 70 kg og forsøgspersoner, der vejede 40 kg og 150 kg, varierede fra 0,93 til 1,26.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Forsøg med toksicitet hos unge dyr har ikke afsløret nogen relevante fund.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tetraxetan
Trometamol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Hætteglas

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved op til 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks.

Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre åbningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Fyldte sprøjter

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

10 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

15 ml injektionsvæske i et 20 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

30 ml injektionsvæske i et 50 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

50 ml injektionsvæske i et 50 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

100 ml injektionsvæske i et 100 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i en 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5 ml, uden nål, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og lukket med et hættelåg i elastomer (brombutyl). Pakningsstørrelse med 1 eller en multipakning indeholdende 10 (10 pakker af 1) fyldte sprøjter.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og lukket med et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til manuel injektion (en forlængerslange og et kateter) i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (en forlængerslange, et kateter og en tom 60 ml plastiksprøjte) i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5 ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (en forlængerslange, et kateter og en tom 115 ml plastiksprøjte) i pakningsstørrelse med 1.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Må ikke bruges, hvis lægemiddel inklusive pakningen er åbnet eller beskadiget.

Injektionsvæsken bør inspiceres visuelt før anvendelse.

En opløsning med synlige tegn på forringelse (såsom partikler i opløsningen, sprækker i hætteglasset) må ikke anvendes.

Før og under brug af produktet skal du følge reglerne for sikkerhed, hygiejne og aseptik.

Hætteglas

Hætteglassets prop må kun gennembøres én gang.

Fyldte sprøjter

Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis der er tegn på lækage.

Den fyldte sprøjte er kun til engangsbrug. Forsøg ikke at genbruge den fyldte sprøjte til engangsbrug, selv efter rengøring eller sterilisering.

Skru stempelstangen ind i sprøjtehuset. Det er vigtigt at rotere og skubbe stempelstangen yderligere ½ omgang, så stemplet kan rotere frit.

Før du bruger den fyldte sprøjte, skal du fjerne hættelåget ved at dreje det.

Tilslutningerne er kompatible med luer 6 %.

Alle luer-tilslutninger skal strammes forsigtigt i hånden uden at stramme dem for meget for at opnå en sikker tilslutning og undgå at beskadige udstyret.

Før patienten tilsluttes, skal du prime den intravenøse slange fuldstændigt og kontrollere at der ikke er luft i systemet: Hold sprøjten oprejst, og skub stemplet fremad, indtil al luft er fjernet, og væske enten kommer til syne ved spidsen af nålen, eller slangen er fyldt.

Dosisvolumenets nøjagtighed er blevet kontrolleret og er i overensstemmelse med ISO 7886-1. Den leverede dosisnøjagtighed for 15 ml sprøjter, gradueret i 0,5 ml, afhænger af den injicerede volumen. For et volumenområde på 5 til 15 ml kan det variere op til $\pm 0,6$ ml.

Når den bruges sammen med en kontrastsprøjte, skal du følge injektorens brugsanvisning.

Ethvert ubrugt produkt skal kasseres ved afslutningen af undersøgelsen.

Den aftagelige etikette på hætteglasset eller den fyldte sprøjte skal klæbes på patientjournalen, for at præcisere hvilket gadoliniumkontrastmiddel, der er anvendt. Den anvendte dosis skal også noteres. Hvis de elektroniske patientjournaler bliver brugt, skal produktnavnet, batchnummer og dosis skrives ind i journalen.

Eventuelle ubrugte portioner og affaldsmateriale fra bortskaffelse og genstande, der kommer i kontakt med produktet, når dette produkt administreres med et automatisk injektionssystem, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1773/001-025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. december 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

7. december 2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>