

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vueway 0,5 mmol/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 485,1 mg gadopiklenol (tilsvarende 0,5 mmol gadopiklenol og 78,6 mg gadolinium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning

Gjennomsnittlig 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 OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Vueway er indisert hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre for kontrastforsterket magnetresonanstomografi (MRI) for å forbedre deteksjon og visualisering av patologier med brudd på blod-hjerne-barrieren og/eller unormal vaskularitet i:

- hjerne, ryggrad og tilstøtende vev i sentralnervesystemet;
- lever, nyre, bukspyttkjertel, bryst, lunge, prostata og muskel- og skjelettsystemet.

Det skal bare brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MRI.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun administreres av opplært helsepersonell med teknisk ekspertise i å utføre gadoliniumforsterket MRI.

Dosering

Den anbefalte dosen av Vueway er 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) for å gi diagnostisk adekvat kontrast for alle indikasjoner.

Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overstige den anbefalte dosen per kilogram kroppsvekt som er beskrevet i dette punktet.

Tabell 1 nedenfor angir volumet som skal administreres i henhold til kroppsvekt.

Tabell 1: Volum av Vueway som skal administreres iht. kroppsvekt

Kroppsvekt kilogram (kg)	Volum milliliter (ml)	Mengde 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

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig. Forsiktighet skal utvises hos eldre pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med noen grad av nedsatt nyrefunksjon. Gadopiklenol skal kun brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og hos pasienter i den perioperative levertransplantasjonsperioden etter nøye vurdering av nytte/risiko og dersom den diagnostiske informasjonen er viktig og ikke tilgjengelig med ikke-kontrastforsterket MRI (se pkt. 4.4). Dersom det er nødvendig å bruke gadopiklenol, skal dosen ikke overstige 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt). Mer enn én dose skal ikke brukes under en skanning. På grunn av mangel på informasjon om gjentatt administrering skal injeksjoner med gadopiklenol ikke gjentas med mindre intervallet mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anses nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales, spesielt ved perioperativ levertransplantasjonsperiode (se «Nedsatt nyrefunksjon» ovenfor).

Pediatrik populasjon (fra 2 år)

Den anbefalte og maksimale dosen av Vueway er 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) for alle indikasjoner. Mer enn én dose skal ikke brukes under en skanning.

Sikkerhet og effekt av Vueway hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til intravenøs bruk.

Den anbefalte dosen administreres intravenøst som en bolusinjeksjon ved omtrent 2 ml/s etterfulgt av en skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injeksjonsvæske, oppløsning via manuell injeksjon eller motorisert injektor.

Intravenøs administrering av kontrastmiddel skal om mulig gjøres med pasienten liggende. Siden erfaring viser at de fleste bivirkningene oppstår innen minutter etter administrering, skal pasienten holdes under observasjon under og etter administrering i minst en halv time (se pkt. 4.4).
For instruksjoner om legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Pediatrisk populasjon

Hos barn skal Vueway i hetteglass brukes med engangssprøyte med et volum tilpasset mengden som skal injiseres, for å få bedre presisjon på det injiserte volumet.

Bildetaking

Kontrastforsterket MRI kan starte etter injeksjonen avhengig av pulssekvensene som brukes og protokollen for undersøkelsen. Optimal signalforsterkning observeres vanligvis under arteriell fase og innen en periode på ca. 15 minutter etter injeksjon. Longitudinell relaksasjonstid (T1)-vektede sekvenser er spesielt egnet for kontrastforsterkede undersøkelser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gadopiklenol skal ikke brukes intratekalt. Alvorlige, livstruende og dødelige tilfeller, primært med nevrologiske reaksjoner (f.eks. koma, encefalopati, anfall), er rapportert ved intratekal bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler.

Vanlige forholdsregler for MRI-undersøkelse skal følges, slik som utelukkelse av pasienter med pacemakere, ferromagnetiske vaskulære klips, infusjonspumper, nervestimulatorene, cochleaimplantater eller mistenkte intrakorporale metalliske fremmedlegemer, spesielt i øyet.

MRI-bilder produsert med dette legemidlet skal kun analyseres og tolkes av helsepersonell som er opplært i tolkning av gadoliniumforsterket MRI.

Det er ingen eller begrensede kliniske data som undersøker ytelsen til gadopiklenol for CNS-avbildning hos pasienter med inflammatoriske, infeksjonssykdommer, autoimmune eller demyeliniserende lidelser (som multipel sklerose), pasienter med akutt eller kronisk infarkt eller pasienter med intramedullære ryggradslesjoner.

Det er heller ingen eller begrensede kliniske data som undersøker ytelsen til gadopiklenol for kroppsavbildning hos pasienter med inflammatoriske, infeksjonsmessige og autoimmune tilstander, inkludert akutt/kronisk pankreatitt, inflammatorisk tarmsykdom, inflammatoriske sykdommer i hode- og nakkeregionen og endometriose.

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

- Som med andre gadoliniumholdige kontrastmidler kan overfølsomhetsreaksjoner oppstå, inkludert livstruende reaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner kan enten være allergiske (beskrevet som alvorlige anafylaktiske reaksjoner) eller ikke-allergiske. De kan oppstå enten umiddelbart (mindre enn 60 minutter) etter injeksjon eller forsinket (opptil 7 dager). Anafylaktiske reaksjoner oppstår umiddelbart og kan være dødelige. De er uavhengige av dosen, kan oppstå etter selv den første dosen av legemidlet og er ofte uforutsigbare.

- Under undersøkelsen er tilsyn av lege nødvendig. Dersom overfølsomhetsreaksjoner oppstår, må administreringen av kontrastmidlet avbrytes umiddelbart og – om nødvendig – en spesifikkbehandling settes i gang. En venøs tilgang skal derfor opprettholdes under hele undersøkelsen. For å muliggjøre umiddelbare akutte tiltak skal egnede legemidler (f.eks. adrenalin og antihistaminer), en endotrakeal sonde og en respirator være tilgjengelig.
- Risikoen for overfølsomhetsreaksjon kan være høyere hos pasienter med tidligere reaksjoner på gadoliniumholdige kontrastmidler, bronkial astma eller allergi.

Nedsatt nyrefunksjon og nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Før administrering av gadopiklenol anbefales det at alle pasienter screenes for renal dysfunksjon ved å ta laboratorieprøver.

Det har vært rapporter om nefrogen systemisk fibrose (NSF) assosiert med bruk av noen gadoliniumholdige kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er særlig utsatt siden forekomsten av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Siden det er en mulighet for at nefrogen systemisk fibrose kan oppstå med gadopiklenol, skal det hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter i den perioperative levertransplantasjonsperioden kun brukes etter nøye vurdering av nytte/risiko og dersom diagnostisk informasjon er viktig og ikke tilgjengelig med ikke-kontrastforsterket MRI.

Hemodialyse kort tid etter administrering av gadopiklenol kan være nyttig for å fjerne det fra kroppen. Det er ingen bevis som støtter oppstart av hemodialyse for forebygging eller behandling av nefrogen systemisk fibrose hos pasienter som ikke allerede gjennomgår hemodialyse.

Eldre

Siden renal clearance av gadopiklenol kan være nedsatt hos eldre, er det spesielt viktig å screene pasienter i alderen 65 år og eldre for renal dysfunksjon. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Krampeanfoll

Som med andre gadoliniumholdige kontrastmidler er spesiell forsiktighet nødvendig hos pasienter med senket terskel for krampeanfoll. Alt utstyr og legemidler som er nødvendig for å motvirke kramper som oppstår under MRI-undersøkelsen, må gjøres klar til bruk på forhånd.

Ekstravasasjon

Forsiktighet under administrering er nødvendig for å unngå enhver ekstravasasjon. Ved ekstravasasjon må injeksjonen stoppes umiddelbart. Ved lokale reaksjoner skal evaluering og behandling utføres etter behov.

Hjerte- og karsykdommer

Hos pasienter med alvorlig hjerte- og karsykdom skal gadopiklenol kun administreres etter en nøye vurdering av nytte/risiko, fordi ingen data er tilgjengelig så langt.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 15 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidige legemidler som skal tas i betraktning

Betablokkere, vasoaktive substanser, angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister reduserer effekten av mekanismene for kardiovaskulær kompensasjon for blodtrykksforstyrrelser. Før injeksjon av gadopiklenol må legen innhente informasjon om samtidig bruk av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler inneholdende gadopiklenol hos gravide kvinner. Gadolinium kan krysse placenta. Det er ukjent om eksponering for gadolinium er forbundet med bivirkninger hos fosteret. Dyrestudier viste liten overføring gjennom placenta og indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Vueway skal ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør bruk av Vueway nødvendig.

Amming

Gadoliniumholdige kontrastmidler skilles ut i morsmelk i svært små mengder. Ved kliniske doser forventes ingen effekter på spedbarnet på grunn av den lille mengden som skilles ut i melk, og den dårlige absorpsjonen fra tarmen. Legen skal i samråd med moren vurdere om ammingen skal fortsette eller opphøre i 24 timer etter administrering av Vueway.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vueway har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene var smerter på injeksjonsstedet, hodepine, kvalme, kuldefølelse på injeksjonsstedet, fatigue og diaré.

Bivirkningstabell

Tabell 2 nedenfor viser bivirkninger basert på kliniske studier som omfattet 1 047 forsøkspersoner eksponert for gadopiklenol i området 0,05 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,025 mmol/kg kroppsvekt) til 0,6 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,3 mmol/kg kroppsvekt).

Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklassesystem og etter frekvens med følgende retningslinjer: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert etter administrering av gadopiklenol

Organklassesytem	Frekvens	
	Vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	-	Overfølsomhet*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Dysgeusi
Gastrointestinale sykdommer	-	Diaré, kvalme, abdominalsmerter, oppkast
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet**	Fatigue, varmfølelse

*Inkludert umiddelbare reaksjoner (allergisk dermatitt, erytem, dyspné, dysfoni, tilsnøring i halsen, halsirritasjon, oral parestesi og flushing) og forsinkede reaksjoner (periorbitalt ødem, hevelse, utslett og kløe).

**Reaksjon på injeksjonsstedet inkluderer følgende uttrykk: smerte på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, kuldefølelse på injeksjonsstedet, varmfølelse på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet og erytem på injeksjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Umiddelbare reaksjoner inkluderer en eller flere virkninger, som opptrer samtidig eller sekvensielt, som oftest er kutane, respiratoriske og/eller vaskulære reaksjoner. Hvert tegn kan være et varseltegn på et begynnende sjokk og fører svært sjelden til dødsfall.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Isolerte tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) har blitt rapportert med andre gadoliniumholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon (fra 2 år)

Totalt 80 pediatrike pasienter i alderen 2 år og eldre ble inkludert i den kliniske studien. Sammenlignet med voksne viste ikke sikkerhetsprofilen til gadopiklenol i denne populasjonen noen spesifikke sikkerhetsbetyrninger.

Totalt 31 nye uønskede hendelser ved behandling (TEAE) oppstod under og/eller etter administrering av gadopiklenol for 14 pasienter (17,5 %). Tolv TEAE ble rapportert i sentralnervesystem-kohorten, og 2 i kropp-kohorten.

Blant disse TEAE ble 1 hendelse hos 1 pasient (1,25 %) i sentralnervesystem-kohorten ansett som relatert til gadopiklenol.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Nettside: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Maksimal daglig enkeltdose testet hos mennesker var 0,6 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,3 mmol/kg kroppsvekt), som tilsvarer 6 ganger anbefalt dose.

Ingen tegn til forgiftning fra en overdose er så langt rapportert.

Gadopiklenol kan fjernes ved hemodialyse. Det er imidlertid ingen bevis for at hemodialyse er egnet for forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: paramagnetiske kontrastmidler, ATC-kode: V08CA12.

Gadopiklenol er et paramagnetisk middel for magnetresonanstomografi (MRI).

Virkningsmekanisme

Den kontrastforsterkende effekten formidles av gadopiklenol som er et makrosyklisk ikke-ionisk kompleks av gadolinium, den aktive delen som øker relaksasjonshastigheten til vannprotoner i dets nærhet i kroppen, noe som fører til en økning i signalintensiteten (lysstyrken) i vev.

Når plassert i et magnetfelt (pasient i MRI-maskin), forkorter gadopiklenol T_1 - og T_2 -relaksasjonsstidene i målvev. I hvilken grad et kontrastmiddel kan påvirke relaksasjonshastigheten til vevsvæske ($1/T_1$ eller $1/T_2$) kalles relaksivitet (r_1 eller r_2).

Gadopiklenol har en høy relaksivitet i vann (se tabell 3) på grunn av dets kjemiske struktur, da det kan utveksle to vannmolekyler som knyttes til gadoliniumet for å fullføre dets koordinasjonsnummer i tillegg til de fire nitrogenatomene og de tre oksygenatomene i karboksylatfunksjonene til gadopiklenolchelatat. Dette forklarer at gadopiklenol gitt ved halv dose gadolinium sammenlignet med andre ikke-spesifikke gadoliniumholdige kontrastmidler, kan gi samme kontrastforsterkning.

Tabell 3: Relaksivitet ved 37 °C for gadopiklenol

Magnetfelt	r_1 (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹)			r_2 (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹)		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaksivitet i vann	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaksivitet i biologisk medium	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Klinisk effekt og sikkerhet

To pivotale studier inkluderte voksne pasienter som gjennomgikk MRI med gadopiklenol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) og MRI med gadobutrol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt). Én studie (Studie 1; PICTURE) inkluderte 256 pasienter med kjente eller sterkt mistenkte lesjoner i sentralnervesystemet med fokalområder med brudd på blod-hjerne-barrieren (f.eks. primære og sekundære tumorer). Flertallet av pasientene (72 %) hadde hjernetumorer, 20 % hadde hjerne- eller ryggmetastaser og 8 % hadde andre patologier.

Den andre studien (Studie 2; PROMISE) inkluderte 304 pasienter med kjente eller mistenkte abnormiteter eller lesjoner i andre kroppsregioner (8 % i hode og nakke, 28 % i thorax, 35 % i mage, 22 % i bekken og 7 % i muskel- og skjelettsystemet), begge basert på resultater fra en tidligere avbildning som CT eller MRI. De hyppigste patologiene var brysttumorer (23 %) og levertumorer (21 %).

Det primære endepunktet var evalueringen av visualiseringen av lesjoner, basert på 3 ko-kriterier (avgrensning, intern morfologi og grad av kontrastforsterkning) utført av tre uavhengige blindede avlesere, ved bruk av en 4-punkts skala. Gjennomsnittet av scorene for hvert av de 3 ko-kriteriene for visualisering av lesjoner ble beregnet som summen av scorene for opptil 3 av de mest representative lesjonene delt på antall lesjoner.

Begge studiene viste:

- Overlegenhet av kombinert uforsterket/kontrastforsterket MRI (paret) med gadopiklenol over uforsterket MRI (pre) for alle 3 kriteriene for visualisering av lesjoner ($p < 0,0001$ for alle tre avleserne, parede t-tester på matchende lesjoner).
- Ikke-underlegenhet av gadopiklenol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) overfor gadobutrol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt) ($p < 0,0001$ for alle tre avleserne, parede t-tester på matchende lesjoner).

Den samlede analysen av det primære resultatet fra de tre avleserne, og for hvert kriterium for visualisering av lesjoner, viste også ikke-underlegenheten av gadopiklenol ved 0,05 mmol/kg overfor gadobutrol ved 0,1 mmol/kg i begge studiene, som vist i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4: Visualisering av lesjoner – Avlesinger utenfor undersøkelsesstedet – Fullstendig analysesett

	n pasienter	LS gjennomsnitt (SE)			95 % KI-forskjell	p-verdi
		Gadopiklenol	Gadobutrol	Forskjell		
Studie 1 (PICTURE)						
Avgrensning	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 av kontrastforsterkning	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Studie 2 (PROMISE)						
Avgrensning	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 av kontrastforsterkning	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546

KI: konfidensintervall; LS: minste kvadraters metode; SE: Standardfeil.

De sekundære kriteriene som ble evaluert inkluderte kvantitative evalueringer (kontrast-til-støy-ratio, lesjon-til-hjerne-(bakgrunns)-ratio og prosentvis forsterkning av lesjoner), generell diagnostisk preferanse og innvirkning på pasientbehandling.

I studie 1 var lesjon-til-hjerne-ratio og prosentvis forsterkning av lesjoner statistisk signifikant høyere med gadopiklenol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt) for alle 3 avlesere. Kontrast-til-støy-ratio var statistisk signifikant høyere for 2 lesere. I studie 2 var prosentvis forsterkning av lesjoner signifikant høyere med gadopiklenol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt), og ingen statistisk signifikant forskjell ble observert for lesjon-til-bakgrunns-ratio.

Lesjonsvisualiseringsparametere (f.eks. co-primære endepunkter og kvantitative vurderinger, slik som kontrast til støyforhold, lesjon til hjerne (bakgrunn) forhold og prosentandel av lesjonsforsterkning) ble vurdert i alle lesjonene identifisert av de blindede leserne, uavhengig av deres størrelse, hos mer enn 86 % av pasientene i CNS-studien og hos mer enn 81 % av pasientene i kroppsstudien, som ikke hadde mer enn 3 lesjoner. Hos de resterende pasientene med mer enn 3 synlige lesjoner, ble en undergruppe av 3 mest representative lesjoner valgt for vurdering av de co-primære endepunktene. Derfor ble ikke tilleggslesjonene vurdert hos disse pasientene. Følgelig kan den tekniske egenskapen til lesjonsvisualisering for begge kontrastmidlene ikke ekstrapoleres for de ikke-selekterte lesjonene.

Den generelle diagnostiske preferansen ble vurdert ved avlesing av bilder fra begge MRI vurdert side ved side («global matched-pairs fashion») av tre ekstra blindede avlesere i hver studie. Resultatene er oppsummert i tabell 5 nedenfor. I studie 1 uttrykte et flertall av avleserne en preferanse for bilder tatt med gadopiklenol. I studie 2 uttrykte et flertall av avleserne ingen diagnostisk preferanse mellom bilder tatt med gadopiklenol og med gadobutrol.

Tabell 5: Resultater på generell diagnostisk preferanse for studie 1 (sentralnervesystem) og studie 2 (helkropp)

	Avleser	N	Gadopiklenol foretrukket	Ingen preferanse	Gadobutrol foretrukket	p-verdi*
Studie 1 (sentralnervesystem)	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 (kropp)	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 signed-rank test.

En endring i pasientbehandlingsplanen ble rapportert etter administrering av gadopiklenol ved 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) hos 23,3 % og 30,1 % av pasientene i henholdsvis studie 1 og studie 2.

Analyse per undergruppe i studie 1 viste at behandlingsplanen kunne endres for 64 % av de 22 pasientene der utprøveren mente at diagnosen ikke kunne vurderes (eller graden av gliom kunne ikke bestemmes) basert på uforsterket MRI, 28 % av de 81 pasientene med malign diagnose og ca. 12 % av de 111 pasientene med ikke-malign diagnose.

I studie 2 kunne behandlingsplanen endres etter MRI med gadopiklenol for 41 % av de 22 pasientene med ikke-vurderbar diagnose basert på uforsterket MRI, 32 % av de 165 pasientene med malign diagnose og 14 % av de 64 pasientene med ikke-malign diagnose.

En post-hoc-lesing av alle bilder fra begge pivotale studier for CNS- og kroppsindikasjoner ble utført på en fullstendig blindet, uparet, randomisert måte. Et høyt nivå av samsvar i lessjonspåvisbarhet mellom gadopiklenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg ble observert ved lesjon og på pasientnivå. Resultatene er oppsummert i tabell 6 nedenfor.

Tabell 6: Overensstemmelse i lessjonspåvisbarhet mellom gadopiklenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg

	Perfekt match på lesjonsnivå*	Perfekt match på pasientnivå*
Studie 1 (CNS)	88,0 % til 89,8 %	84,3 % til 86,0 %
Studie 2 (Kropp) totalt	92,3 % til 95,5 %	81,3 % til 85,0 %
Hode og nakke	89,5 % til 100 %	70,6 % til 94,1 %
Brystkasse	88,3 % til 93,2 %	69,8 % til 73,2 %
Bekken	91,7 % til 100 %	87,5 % til 94,6 %
Mage	94,6 % til 95,2 %	84,0 % til 87,2 %
Muskel- og skjelett	100 %	100 %

*Verdiområde i henhold til leseren (3 lesere per region)

Pediatrik populasjon

En eksplorativ studie (studie 3) med en enkeltdose gadopiklenol (0,1 ml/kg kroppsvekt tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) inkluderte 80 pediatriske pasienter i alderen 2 til 17 år hvorav 60 pasienter fikk sentralnervesystem-MRI og 20 pasienter fikk helkropps-MRI.

Diagnostisk effekt ble evaluert, og det var ingen forskjell mellom de pediatriske aldersgruppene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vueway i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved deteksjon og visualisering av sykdommer eller lesjoner med mistenkt unormal vaskularitet i ulike kroppsregioner for diagnostiske formål (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av gadopiklenol (hos mennesker) er 100 %, da det kun administreres intravenøst.

Etter en intravenøs dose på 0,1 til 0,2 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg kroppsvekt) var C_{max} henholdsvis 525 ± 70 mikrog/ml og 992 ± 233 mikrog/ml. C_{max} økte 1,1 ganger, 1,1 ganger og 1,4 ganger og AUC_{inf} økte 1,5 ganger, 2,5 ganger og 8,7 ganger hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter en dose på 0,2 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt).

I tillegg forventes økningen i C_{max} og AUC_{inf} å være lignende ved en dose på 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) basert på resultatene av farmakokinetiske populasjonssimuleringer.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering distribueres gadopiklenol raskt i de ekstracellulære væskene.

Etter en dose på 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) var distribusjonsvolumet (V_d) $12,9 \pm 1,7$ liter.

In vitro-bindingen av ^{153}Gd -gadopiklenol til humane plasmaproteiner er ubetydelig og uavhengig av konsentrasjonen av gadopiklenol, da ^{153}Gd -gadopiklenol bandt seg 0,0–1,8 % til humane plasmaproteiner og 0,0–0,1 % til humane erytrocytter.

Biotransformasjon

Gadopiklenol metaboliseres ikke.

Mangelen på metabolisme bekreftes av *in vitro*-data ved bruk av poolede humane levermikrosomer inkubert med ^{153}Gd -gadopiklenol. Etter 120 minutter forble ≥ 95 % av ^{153}Gd -gadopiklenol i uendret form. Resultatene var lignende når varmeinaktiverede poolede humane levermikrosomer (negative kontroller) ble inkubert med ^{153}Gd -gadopiklenol, noe som indikerer at ^{153}Gd -gadopiklenol ikke metaboliseres.

Eliminasjon

Gadopiklenol elimineres raskt i uendret form gjennom nyrene ved glomerulær filtrasjon. Etter en dose på 0,1 til 0,2 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg kroppsvekt) var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) i plasma hos friske frivillige med normal nyrefunksjon henholdsvis 1,5 og 1,7 time, og clearance var henholdsvis 100 ± 10 ml/min og 96 ± 12 ml/min.

Urinutskillelse er hovedveien for eliminasjon av gadopiklenol, med ca. 98 % av dosen utskilt i urinen etter 48 timer uavhengig av administrert dose.

Linearitet/ikke-linearitet

Den farmakokinetiske profilen til gadopiklenol er lineær i det studerte doseområdet (0,05 til 0,6 ml/kg kroppsvekt tilsvarende 0,025 til 0,3 mmol/kg kroppsvekt), uten forskjell mellom menn og kvinner.

Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon (C_{max}) og areal under kurven (AUC_{inf}) økte proporsjonalt med dosen.

Pediatrik populasjon

En fase II-studie (studie 3) med en enkeltdose gadopiklenol på 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) ble utført og inkluderte 60 pediatrike pasienter i alderen 2 til 17 år som fikk sentralnervesystem-MRI.

Individuelle parametere utledet ut fra den farmakokinetiske populasjonsmodellen og normalisert etter kroppsvekt var lignende for voksne og barn. Den terminale halveringstiden var 1,77 timer for aldersgruppen 12–17 år, 1,48 time for aldersgruppen 7–11 år og 1,29 time for aldersgruppen 2–6 år. Median clearance varierte fra 0,08 l/t/kg (for aldersgruppen 12–17 år) til 0,12 l/t/kg (for aldersgruppen 2–11 år).

Farmakokinetikken til gadopiklenol hos barn i alderen 2 til 17 år er sammenlignbar med farmakokinetikken hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon og dialyserbarhet

Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) er forlenget hos personer med nedsatt nyrefunksjon, og øker med graden av nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med lett ($60 \leq eGFR < 90$ ml/min), moderat ($30 \leq eGFR < 60$ ml/min) og alvorlig ($15 \leq eGFR < 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon var $t_{1/2}$ 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} økte 1,1 ganger, 1,1 ganger og 1,4 ganger og AUC_{inf} økte 1,5 ganger, 2,5 ganger og 8,7 ganger hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon etter en dose på 0,2 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,1 mmol/kg kroppsvekt).

I tillegg forventes økningen i C_{max} og AUC_{inf} å være lignende ved en dose på 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt) basert på resultatene av farmakokinetiske populasjonssimuleringer.

Urinutskillelse forsinkes med progresjonen av grad av nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble mer enn 90 % av administrert dose gjenfunnet i urinen innen 48 timer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble ca. 84 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen innen 5 dager.

Hos pasienter med terminal nyresykdom fjernet 4 timers hemodialyse effektivt gadopiklenol fra plasma, da den prosentvise reduksjonen i blodkonsentrasjoner var 95 til 98 % på slutten av den første hemodialyseøkten.

Vekt

Effekten av vekt ble undersøkt med farmakokinetiske populasjonssimuleringer av pasienter med kroppsvekt fra 40 kg til 150 kg som fikk en gadopiklenoldose på 0,1 ml/kg kroppsvekt (tilsvarende 0,05 mmol/kg kroppsvekt). Forholdstallene for median AUC_{inf} for gadopiklenol mellom en vanlig frisk person på 70 kg og personer som veide 40 kg og 150 kg, var henholdsvis 0,86 og 2,06. Forholdstallene for plasmakonsentrasjonene 10, 20 og 30 minutter etter administrering mellom en vanlig frisk person på 70 kg og personer som veide 40 kg og 150 kg, varierte fra 0,93 til 1,26.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Toksisitetsstudier hos juvenile dyr har ikke avdekket noen relevante funn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tetraksetan

Trometamol

Saltsyre (for pH-justering)

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

For hetteglass:

Kjemisk og fysisk-kalsk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved høyst 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre åpningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For hetteglass:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3

For ferdigfylte sprøyter:

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 10 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1.

7,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 10 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1 eller 25.

10 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 10 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1 eller 25.

15 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 20 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1 eller 25.

30 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 50 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1.

50 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 50 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1.

100 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et 100 ml hetteglass (glass type I) med elastomerpropp, i pakningsstørrelse på 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 15 ml ferdigfylt sprøyte av plast (polypropylen), gradert hver 0,5 ml, uten kanyle, med en stempelpropp av elastomer (brombutyl) og dekket med en beskyttelsespropp av elastomer (brombutyl). Pakningsstørrelse på 1 eller en multipakning som inneholder 10 (10 pakninger med 1) ferdigfylte sprøyter.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning i 15 ml ferdigfylt sprøyte av plast (polypropylen), gradert hver 0,5 ml, med en stempelpropp av elastomer (brombutyl) og dekket med en beskyttelsespropp av elastomer (brombutyl) med administrasjonssett for manuell injeksjon (én forlengesslange og ett kateter) i pakningsstørrelse på 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning i 15 ml ferdigfylt sprøyte av plast (polypropylen), gradert hver 0,5 ml, med en stempelpropp av elastomer (brombutyl) og dekket med en beskyttelsespropp av elastomer (brombutyl) med administrasjonssett for Optistar Elite-injektor (én forlengesslange, ett kateter og én tom 60 ml sprøyte av plast) i pakningsstørrelse på 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning i 15 ml ferdigfylt sprøyte av plast (polypropylen), gradert hver 0,5 ml, med en stempelpropp av elastomer (brombutyl) og dekket med en beskyttelsespropp av elastomer (brombutyl) med administrasjonssett for Medrad Spectris Solaris EP-injektor (én forlengesslange, ett kateter og én tom 115 ml sprøyte av plast) i pakningsstørrelse på 1.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke brukes dersom legemidlet eller pakningen er åpnet eller skadet.

Injeksjonsvæske, oppløsning skal inspiseres visuelt før bruk.

Oppløsning med synlige tegn på forringelse (som partikler i oppløsningen, sprekker i hetteglasset) må ikke brukes.

Følg retningslinjer for sikkerhet, hygiene og aseptiske betingelser før og under bruk av legemidlet.

For hetteglass:

Hetteglassproppen skal bare gjennomhulles én gang.

For ferdigfylte sprøyter:

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis det er tegn på lekkasje.

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Ikke prøv å bruke den ferdigfylte sprøyten til engangsbruk på nytt selv etter rengjøring eller sterilisering.

Skruskyvestangen inn i sprøytestempelet. Det er viktig å rotere og skyve skyvestangen ytterligere en halv omdreining, slik at stempelet kan rotere fritt.

Før du bruker den ferdigfylte sprøyten, skal du fjerne beskyttelsesproppen ved å snurre den rundt.

Tilkoblinger er kompatible med luer 6 %.

Alle luer-tilkoblinger skal skruses forsiktig for hånd uten å stramme for mye, for å sikre forsvarlig tilkobling og for å unngå skader på utstyret.

Før du kobler til pasienten, skal du fylle den intravenøse slangen fullstendig og kontrollere at all luft er fjernet: hold sprøyten loddrett og skyv stempelet forover til all luft er fjernet og væske enten kommer til syne på spissen av kanylen eller slangen er fylt.

Nøyaktigheten av dosevolumet er kontrollert og er i samsvar med ISO 7886-1.

Den leverte dosenøyaktigheten for 15 ml sprøyter, gradert hver 0,5 ml, avhenger av injisert volum. For et volumområde på 5 til 15 ml kan det variere med opptil $\pm 0,6$ ml.

Når utstyret brukes med en motorisert injektor, skal du følge injektorens bruksanvisning.

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres på slutten av undersøkelsen.

Den avtrekkbare springsetiketten på hetteglasset eller den ferdigfylte sprøyten skal festes på pasientjournalen for å muliggjøre nøyaktig registrering av gadoliniumkontrastmidlet som brukes. Dosen som brukes, skal også registreres. Dersom elektronisk pasientjournal benyttes, skal legemidlets navn, batchnummer og dose føres opp i pasientjournalen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall fra destruering og gjenstander som kommer i kontakt med legemidlet ved administrering av dette legemidlet med et automatisk system, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1773/001-025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7.12.2023

10. OPPDATERINGSDATO

12 desember 2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>