

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Ten produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vueway 0,5 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 485,1 mg gadopiklenolu (co odpowiada 0,5 mmol gadopiklenolu i 78,6 mg gadolinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do białego

Średnia osmolalność w temperaturze 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0–7,8
Lepkość w temperaturze 20 °C	12,5 mPa s
Lepkość w temperaturze 37 °C	7,7 mPa s

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Vueway jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci od urodzenia do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z wykorzystaniem wzmocnienia pokontrastowego w celu poprawy wykrywania i wizualizacji patologii z przerwaniem bariery krew-mózg (BBB) i (lub) nieprawidłowym unaczynieniem:

- mózgu, kręgosłupa i powiązanych tkanek ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- wątroby, nerek, trzustki, piersi, płuc, gruczołu krokowego i układu mięśniowo-szkieletowego.

Należy go używać tylko wtedy, gdy informacje diagnostyczne są niezbędne, a badanie MRI bez wzmocnienia pokontrastowego nie umożliwia ich pozyskania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia posiadających wiedzę techniczną w zakresie wykonywania kontrastowego badania MRI z użyciem gadolinu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Vueway wynosi 0,1 ml/kg masy ciała (mc.) (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.), aby zapewnić diagnostycznie odpowiedni kontrast we wszystkich wskazaniach.

Dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta i nie należy przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Tabela 1 poniżej wskazuje objętość do podania w zależności od masy ciała.

Tabela 1: Objętość produktu leczniczego Vueway do podania w zależności od masy ciała

Masa ciała w kilogramach (kg)	Objętość w mililitrach (ml)	Ilość w milimolach (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

Pacjenci w podeszłym wieku

Podczas stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki, należy jednak zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z jakimkolwiek stopniem niewydolności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawkowania. Gadopiklenol należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów w okołooperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wykorzystania wzmocnienia pokontrastowego (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie gadopiklenolu jest konieczne, dawka nie powinna być większa niż 0,05 mmol/kg masy ciała (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.). Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięć gadopiklenolu nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Uważa się, że nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku okresu okołooperacyjnego związanego z przeszczepem wątroby (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci i młodzież (od narodzin)

Zalecana i maksymalna dawka produktu leczniczego Vueway wynosi 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) we wszystkich wskazaniach. Podczas jednego badania nie należy stosować więcej niż jednej dawki.

Ze względu na niedojrzałość funkcji nerek u noworodków do 4. tygodnia życia oraz niemowląt do 1. roku życia produkt leczniczy Vueway powinien być stosowany u tych pacjentów wyłącznie po wnikliwej analizie, w dawce nieprzekraczającej 0,05 mmol/kg masy ciała. Z powodu braku informacji dotyczących powtarzanego podawania, wstrzyknięcia produktu Vueway nie powinny być powtarzane, chyba że przerwa między podaniami wynosi co najmniej 7 dni

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Zalecaną dawkę podaje się dożylnie w postaci bolusa z szybkością około 2 ml/s, po którym następuje przepłukanie 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań za pomocą wstrzyknięcia ręcznego lub wstrzykiwacza mechanicznego.

Podczas podawania dożylnego środka kontrastowego pacjent powinien, o ile to możliwe, pozostawać w pozycji leżącej. Większość działań niepożądanych występuje w ciągu kilku minut po podaniu, dlatego też pacjent powinien pozostawać pod obserwacją w trakcie i po podaniu przez co najmniej pół godziny (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Dzieci i młodzież

U dzieci produkt leczniczy Vueway należy stosować w fiolkach ze strzykawką jednorazowego użytku o objętości dostosowanej do ilości podawanej do wstrzyknięcia w celu uzyskania lepszej precyzji wstrzykiwanej objętości.

Rejestracja obrazu

MRI ze wzmocnieniem kontrastowym można rozpocząć po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanej sekwencji impulsów i protokołu badania. Optymalne wzmocnienie sygnału obserwuje się na ogół w fazie tętnicznej i w okresie około 15 minut po wstrzyknięciu. Sekwencje T1-zależne z czasami relaksacji podłużnej są szczególnie odpowiednie do badań ze wzmocnieniem kontrastowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gadopiklenolu nie wolno podawać dooponowo. Zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu i śmiertelnych reakcji, głównie neurologicznych (np. śpiączka, encefalopatia, drgawki), związanych z dooponowym podawaniem środków kontrastowych na bazie gadolinu.

Należy podjąć środki ostrożności typowe w przypadku badań MRI, takie jak wykluczenie pacjentów ze stymulatorem pracy serca, ferromagnetycznymi klipsami naczyniowymi, pompą infuzyjną,

neurostymulatorami, implantami ślimakowymi lub z podejrzeniem metalicznego ciała obcego w organizmie, zwłaszcza w obrębie gałki ocznej.

Obrazy MRI uzyskane za pomocą tego produktu leczniczego powinni analizować i interpretować wyłącznie pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie interpretacji obrazów MRI z wykorzystaniem wzmocnienia pokontrastowego z użyciem gadolinu.

Brak danych klinicznych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne oceniające skuteczność gadopiklenolu w obrazowaniu OUN u pacjentów z chorobami zapalnymi, zakaźnymi, autoimmunologicznymi lub demielinizacyjnymi (takimi jak stwardnienie rozsiane), pacjentów z ostrym lub przewlekłym zawałem lub pacjentów ze zmianami śródszpikowymi w obrębie kręgosłupa. Brak jest również danych klinicznych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne oceniające skuteczność gadopiklenolu w obrazowaniu ciała u pacjentów z chorobami zapalnymi, zakaźnymi i autoimmunologicznymi, w tym ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki, nieswoistymi zapaleniami jelit, chorobami zapalnymi okolicy głowy i szyi oraz endometriozą.

Możliwość wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych

- Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym zagrażające życiu. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć charakter alergiczny (opisywane jako reakcje anafilaktyczne, jeżeli są poważne) lub niealergiczny. Mogą wystąpić natychmiast (w czasie krótszym niż 60 minut) po wstrzyknięciu lub z opóźnieniem (do 7 dni). Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić natychmiast i mogą prowadzić do śmierci. Nie zależą od dawki. Mogą wystąpić nawet po pierwszej dawce produktu i często są nieprzewidywalne.
- Podczas badania niezbędny jest nadzór lekarza. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podawanie środka kontrastowego należy natychmiast przerwać. W razie potrzeby należy obowiązkowo włączyć odpowiednie leczenie. Należy w związku z tym przez całe badanie utrzymywać dostęp dożylny. Aby umożliwić natychmiastową reakcję na objawy nadwrażliwości, należy przygotować odpowiednie leki (np. epinefrynę i leki przeciwhistaminowe) oraz rurkę dotchawiczą i respirator.
- Ryzyko reakcji nadwrażliwości może być większe u pacjentów z wcześniejszą reakcją na środki kontrastowe zawierające gadolin, astmą oskrzelową lub alergią w wywiadzie.

Zaburzenie czynności nerek i nerkopochodne włóknienie układowe (NSF)

Przed podaniem gadopiklenolu zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania gadopiklenolu, produkt ten można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołooperoacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wykorzystania wzmocnienia pokontrastowego.

Hemodializa zaraz po podaniu gadopiklenolu może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadopiklenolu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Noworodki i niemowlęta

Ze względu na niedojrzałość funkcji nerek u noworodków do 4. tygodnia życia oraz niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Vueway powinien być używany u takich pacjentów wyłącznie po wnikliwej analizie.

Brak danych klinicznych oceniających skuteczność gadopiklenolu u noworodków urodzonych przedwcześnie.

Drgawki

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, konieczne jest stosowanie specjalnych środków ostrożności w przypadku pacjentów z obniżonym progiem pobudliwości drgawkowej. Cały sprzęt i leki niezbędne do przeciwdziałania drgawkom występującym podczas badania MRI należy przygotować wcześniej.

Wynaczynienie

Należy zachować ostrożność podczas podawania, aby uniknąć wynaczynienia. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie. W przypadku reakcji miejscowych należy przeprowadzić ocenę i leczenie w razie potrzeby.

Pacjenci z chorobami układu krążenia

U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia gadopiklenol należy podawać wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dotychczas nie są dostępne żadne dane.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 15 ml, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Produkty lecznicze podawane jednocześnie, które należy wziąć pod uwagę

Beta-adrenolityki, substancje wazoaktywne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II zmniejszają skuteczność mechanizmów kompensacji sercowo-naczyniowej zaburzeń ciśnienia krwi. Przed wstrzyknięciem gadopiklenolu lekarz musi uzyskać informacje na temat jednoczesnego przyjmowania tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania środków kontrastowych na bazie gadolinu, w tym gadopiklenolu, u kobiet w ciąży są ograniczone. Gadolin może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy narażenie na gadolin może mieć niekorzystne działanie na płód. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie

przez łożysko i nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwy wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Vueway nie stosować w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga zastosowania gadopiklenolu.

Karmienie piersią

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki. W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu Vueway.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vueway nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, nudności, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 poniżej przedstawiono działania niepożądane na podstawie badań klinicznych obejmujących 1 083 osoby narażone na gadopiklenol w zakresie od 0,05 ml/kg mc. (co odpowiada 0,025 mmol/kg mc.) do 0,6 ml/kg mc. (co odpowiada 0,3 mmol/kg mc.).

Działania niepożądane uporządkowano poniżej według klas układów i narządów (SOC) oraz według ich częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłoszone po podaniu gadopiklenolu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Nadwrażliwość*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia**	Zmęczenie, uczucie gorąca

* W tym reakcje natychmiastowe (alergiczne zapalenie skóry, rumień, duszność, dysfonia, ucisk w gardle, podrażnienie gardła, parestezje w jamie ustnej i uderzenia gorąca) i opóźnione (obrzęk okołoooczdolowy, obrzęk, wysypka i świąd).

** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują następujące określenia: ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zimno w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Natychmiastowe reakcje obejmują jeden lub kilka objawów, które pojawiają się równocześnie lub jeden po drugim. Do najczęstszych należą reakcje skórne, reakcje ze strony układu oddechowego i (lub) sercowo-naczyniowego. Każdy objaw może być sygnałem ostrzegającym o rozpoczynającym się wstrząsie, a w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do śmierci.

Nerkopochodne włóknienie układowe (NSF)

Podczas stosowania innych środków kontrastowych zawierających gadolin zgłaszano odosobnione przypadki NSF (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U 80 pacjentów pediatrycznych w wieku 2 lat i starszych oraz u 36 pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat podano gadopiklenol we wstrzyknięciu w dawce 0,1 mL/kg mc. (0,05 mmol/kg mc.) w dwóch badaniach klinicznych.

W porównaniu z dorosłymi, profil bezpieczeństwa gadopiklenolu w populacji pediatrycznej nie wykazał żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

U 33 spośród 116 pacjentów (28,4%) podczas i/lub po podaniu gadopiklenolu wystąpiło łącznie 69 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE).

Wśród tych TEAE, 2 zdarzenia u 2 pacjentów (1,7%) - jednego poniżej 2 lat i jednego w wieku 9 lat - uznano za związane z gadopiklenolem (rumień i wysypka płamisto-grudkowa).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna pojedyncza dawka dobową testowaną u ludzi wynosiła 0,6 ml/kg mc. (co odpowiada 0,3 mmol/kg mc.), co oznacza dawkę 6 razy większą od zalecanej.

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych objawów zatrucia w wyniku przedawkowania.

Gadopiklenol może zostać usunięty z organizmu drogą hemodializy. Nie ma natomiast danych potwierdzających, że hemodializa zapobiega występowaniu Nerkopochodnego Włóknienia Układowego (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kod ATC: V08CA12.

Gadopiklenol jest środkiem paramagnetycznym do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Mechanizm działania

We wzmocnieniu kontrastu pośredniczy gadopiklenol, który jest makrocyclicznym niejonowym kompleksem gadolinu, aktywnego ugrupowania, które zwiększa szybkość relaksacji protonów wody w swoim sąsiedztwie w organizmie, prowadząc do zwiększenia intensywności sygnału (jasności) tkanek.

Po umieszczeniu w polu magnetycznym (pacjent w aparacie MRI) gadopiklenol skraca czasy relaksacji T_1 oraz T_2 w tkankach docelowych. Zakres, w jakim środek kontrastowy może wpływać na szybkość relaksacji wody tkankowej ($1/T_1$ lub $1/T_2$) jest określany jako relaksacyjność (r_1 lub r_2).

Gadopiklenol wykazuje wysoką relaksacyjność w wodzie (patrz Tabela 3) ze względu na swoją strukturę chemiczną, ponieważ może wymieniać dwie cząsteczki wody, które są połączone z gadolinem, aby uzupełnić jego liczbę koordynacyjną oprócz czterech azotów i trzech tlenów z grup karboksylowych chelatu gadopiklenolu. Wyjaśnia to, że gadopiklenol podawany w połowie dawki gadolinu w porównaniu z innymi nieswoistymi środkami kontrastowymi zawierającymi gadolin może zapewniać takie samo wzmocnienie kontrastu.

Tabela 3: Relaksacyjność w temperaturze 37 °C dla gadopiklenolu

Pole magnetyczne	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
Relaksacyjność w wodzie	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaksacyjność w środowisku biologicznym	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa kluczowe badania obejmowały dorosłych pacjentów poddawanych MRI z gadopiklenolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) oraz MRI z gadobutrolem w stężeniu 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.). Jedno badanie (Badanie GDX-44-010; PICTURE) obejmowało 256 pacjentów ze stwierdzonymi lub wysoce podejrzanymi zmianami w OUN z ogniskowymi zaburzeniami BBB (np. guzy pierwotne i wtórne). U większości pacjentów (72%) występowały guzy mózgu, 20% miało przerzuty do mózgu lub kręgosłupa, a u 8% inne choroby.

Kolejne badanie (Badanie GDX-44-011; PROMISE) obejmowało 304 pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi nieprawidłowościami lub zmianami chorobowymi w innych obszarach ciała (8% w głowie i szyi, 28% w klatce piersiowej, 35% w jamie brzusznej, 22% w miednicy i 7% w układzie mięśniowo-szkieletowym) – oba były oparte na wynikach wcześniejszego badania obrazowego, takiego jak tomografia komputerowa lub MRI. Najczęstszymi schorzeniami były guzy piersi (23%) i wątroby (21%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena wizualizacji zmiany na podstawie 3 współkryteriów (wytyczenie granic, morfologia wewnętrzna i stopień wzmocnienia pokontrastowego) przez trzech niezależnych, zaślepionych osób dokonujących interpretacji przy użyciu skali 4-punktowej. Średnie wyniki dla każdego z 3 współkryteriów wizualizacji zmian chorobowych obliczono jako sumę wyników dla maksymalnie 3 najbardziej reprezentatywnych zmian chorobowych podzieloną przez liczbę zmian chorobowych.

Oba badania wykazały:

- Wyższą łączoną MRI bez wzmocnienia lub wzmocnionego kontrastem (sparowanego) z gadopiklenolem w porównaniu z MRI bez wzmocnienia (Pre) dla wszystkich 3 kryteriów

wizualizacji zmian chorobowych ($p < 0,0001$ dla wszystkich trzech osób dokonujących interpretacji, sparowane t-testy dla pasujących zmian chorobowych).

- Równoważność gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) ($p < 0,0001$ dla wszystkich trzech osób dokonujących interpretacji, sparowane t-testy dopasowania zmian).

Zbiorecza analiza pierwotnego wyniku dla trzech osób interpretujących wynik i dla każdego kryterium wizualizacji zmiany również wykazała równoważność gadopiklenolu w dawce 0,05 mmol/kg w stosunku do gadobutrolu w dawce 0,1 mmol/kg w obu badaniach, jak pokazano w tabeli 4 poniżej.

Tabela 4: Wizualizacja zmian chorobowych – osoby interpretujące poza ośrodkiem – pełny zestaw analiz

	n pacjentów	Średnia LS (SE)			Różnica 95% CI	Wartość p
		Gadopiklenol	Gadobutrol	Różnica		
Badanie GDX-44-010 (PICTURE)						
Wytyczenie granicy	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Morfologia wewnętrzna	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Stopień wzmocnienia pokontrastowego	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Badanie GDX-44-011 (PROMISE)						
Wytyczenie granicy	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Morfologia wewnętrzna	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Stopień wzmocnienia pokontrastowego	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546
CI: Przedział ufności; LS: metoda najmniejszych kwadratów; SE: Błąd standardowy.						

CI: Przedział ufności; LS: metoda najmniejszych kwadratów; SE: Błąd standardowy.

Oceniane kryteria drugorzędowe obejmowały oceny ilościowe (stosunek kontrastu do szumu, stosunek zmian chorobowych do mózgu (tło) i procent wzmocnienia zmiany), ogólne preferencje diagnostyczne i wpływ na postępowanie z pacjentem.

W Badaniu GDX-44-010 stosunek zmian chorobowych do mózgu oraz procent wzmocnienia zmian chorobowych były statystycznie istotnie większe w przypadku gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) w porównaniu z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) dla wszystkich 3 osób dokonujących interpretacji. Współczynnik kontrastu do szumu był statystycznie istotnie wyższy dla 2 osób dokonujących interpretacji. W Badaniu GDX-44-011 odsetek wzmocnienia zmian chorobowych był znacznie wyższy w przypadku gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) w porównaniu z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) i nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy dla stosunku zmian chorobowych do tła.

Parametry wizualizacji zmian chorobowych (np. równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe i oceny ilościowe, takie jak stosunek kontrastu do szumu, stosunek zmian chorobowych do mózgu (tło) i procent wzmocnienia zmiany) zostały ocenione dla wszystkich zmian zidentyfikowanych przez zaślepienie osoby dokonujące interpretacji wyników, niezależnie od ich wielkości, u ponad 86% pacjentów w badaniu obejmującym OUN oraz ponad 81% pacjentów w badaniu obejmującym ciało, u których wystąpiły nie więcej niż 3 zmiany. U pozostałych pacjentów z więcej niż 3 widocznymi zmianami, do oceny równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych wybrano podgrupę 3 najbardziej reprezentatywnych zmian. U tych pacjentów nie poddano więc ocenie dodatkowych zmian. Z tego powodu nie można ekstrapolować technicznych możliwości wizualizacji zmian chorobowych dla obu środków kontrastowych dla tych zmian, które nie zostały wybrane.

Ogólna preferencja diagnostyczna została oceniona na podstawie globalnie dopasowanych par (odczyt obrazów z obu MRI ocenianych obok siebie) za pośrednictwem trzech dodatkowych zaślepionych osób dokonujących interpretacji w każdym badaniu. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 5 poniżej. W Badaniu GDX-44-010 osoby dokonujące interpretacji w większości preferowały obrazy uzyskane za pomocą gadopiklenolu. W Badaniu GDX-44-011 osoby dokonujące interpretacji w większości nie wyraziły preferencji diagnostycznych między obrazami uzyskanymi z użyciem gadopiklenolu i gadobutrolu.

Tabela 5: Wyniki dotyczące ogólnych preferencji diagnostycznych dla Badania GDX-44-010 (OUN) i Badania GDX-44-011 (Ciało)

	Osoby dokonujące interpretacji	N	preferowany gadopiklenol	Bez preferencji	preferowany gadobutrol	Wartość p*
Badanie GDX-44-010 (OUN)	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
Badanie GDX-44-011 (Ciało)	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

* Test Wilcoxona dla par obserwacji.

Zmianę planu leczenia pacjenta zgłoszono po podaniu gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) odpowiednio u 23,3% i 30,1% pacjentów w Badaniu GDX-44-010 i w Badaniu GDX-44-011.

Analiza podgrup w Badaniu GDX-44-010 wykazała, że zmiana planu leczenia była możliwa u 64% z 22 pacjentów, w których przypadku badacz uznał, że nie można ocenić rozpoznania (lub nie można było określić stopnia zaawansowania guza glejowego) na podstawie rezonansu magnetycznego bez wzmocnienia, u 28% z 81 pacjentów z rozpoznaniem złośliwym i około 12% ze 111 pacjentów z rozpoznaniem niezłośliwym.

W Badaniu GDX-44-011 plan leczenia mógł zostać zmieniony po badaniu MRI z użyciem gadopiklenolu u 41% z 22 pacjentów z rozpoznaniem niemożliwym do oceny na podstawie badania MRI bez wzmocnienia, u 32% ze 165 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego i u 14% z 64 pacjentów z rozpoznaniem niezłośliwym.

Przeprowadzono w pełni zaślepiony, niedopasowany, randomizowany odczyt post-hoc wszystkich obrazów z obu badań kluczowych dla wskazań w zakresie OUN i ciała. Zaobserwowano wysoki poziom zgodności w zakresie wykrywalności zmian pomiędzy gadopiklenolem w dawce 0,05 mmol/kg masy ciała i gadobutrolem w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała na poziomie zmian i poziomie pacjenta. Podsumowanie wyników przedstawiono w Tabeli 6 poniżej.

Tabela 6: Zgodność w zakresie wykrywalności zmian pomiędzy gadopiklenolem w dawce 0,05 mmol/kg masy ciała i gadobutrolem w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała

	Idealne dopasowanie na poziomie zmiany*	Idealne dopasowanie na poziomie pacjenta*
Badanie GDX-44-010 (OUN)	88,0% do 89,8%	84,3% do 86,0%
Badanie GDX-44-011 (Ciało) ogółem	92,3% do 95,5%	81,3% do 85,0%
Głowa i szyja	89,5% do 100%	70,6% do 94,1%

Klatka piersiowa	88,3% do 93,2%	69,8% do 73,2%
Miednica	91,7% do 100%	87,5% do 94,6%
Brzuch	94,6% do 95,2%	84,0% do 87,2%
Układ mięśniowo-szkieletowy	100%	100%

*Zakres wartości według osoby dokonującej interpretacji (3 osoby dokonujące interpretacji na obszar)

Dzieci i młodzież

Dwa badania (Badanie GDX-44-007 i GDX-44-015) obejmowały 80 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 lat do 17 lat oraz 36 noworodków i niemowląt w wieku poniżej 2 lat, którym podano pojedynczą dawkę gadopiklenolu (0,1 ml/kg mc., co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.). Obrazy przed i po podaniu środka kontrastowego oceniono u 78 pacjentów poddawanych badaniu MRI ośrodkowego układu nerwowego, u 34 pacjentów w obrazowaniu ciała oraz u 3 pacjentów w obrazowaniu naczyń krwionośnych

Oceniono skuteczność diagnostyczną i nie stwierdzono różnic między pediatrycznymi grupami wiekowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność gadopiklenolu (u ludzi) wynosi 100%, ponieważ jest on podawany wyłącznie drogą dożylną.

Po podaniu dożylnym dawki od 0,1 do 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada odpowiednio 0,05 i 0,1 mmol/kg mc.), wartość $C_{maks.}$ wynosiła odpowiednio $525 \pm 70 \mu\text{g/ml}$ i $992 \pm 233 \mu\text{g/ml}$.

Wartość $C_{maks.}$ zwiększyła się 1,1-krotnie, 1,1-krotnie i 1,4-krotnie, a wartość AUC_{inf} zwiększyła się 1,5-krotnie, 2,5-krotnie i 8,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek odpowiednio po podaniu dawki 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.).

Ponadto na podstawie wyników symulacji farmakokinetyki populacyjnej oczekuje się, że wzrost $C_{maks.}$ i AUC_{inf} będzie podobny po podaniu dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym gadopiklenol ulega szybkiej dystrybucji w płynach pozakomórkowych.

Po podaniu dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) objętość dystrybucji V_d wynosiła $12,9 \pm 1,7 \text{ l}$.

Wiązanie w warunkach *in vitro* 153Gd-gadopiklenolu z białkami ludzkiego osocza jest nieistotne i niezależne od stężenia gadopiklenolu, ponieważ 153Gd-gadopiklenol wiąże się w 0,0–1,8% z białkami ludzkiego osocza i w 0,0–0,1% z ludzkimi krwinkami czerwonymi.

Metabolizm

Gadopiklenol nie jest metabolizowany.

Brak metabolizmu został potwierdzony przez dane w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem połączonych mikrosomów ludzkiej wątroby inkubowanych z 153Gd-gadopiklenolem. Po 120 minutach $\geq 95\%$ 153Gd-gadopiklenolu pozostało w niezmienionej postaci. Wyniki były podobne, gdy połączone inaktywowane termicznie mikrosomy ludzkiej wątroby (kontrola negatywne) inkubowano z 153Gd-gadopiklenolem, co wskazuje, że 153Gd-gadopiklenol nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Gadopiklenol jest szybko eliminowany w postaci niezmienionej przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego. Po podaniu dawki od 0,1 do 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada odpowiednio 0,05 i 0,1 mmol/kg mc.) średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza ($t_{1/2}$) u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek wynosił odpowiednio 1,5 i 1,7 godziny, a klirens odpowiednio 100 ± 10 ml/min i 96 ± 12 ml/min. Wydalanie z moczem jest główną drogą eliminacji gadopiklenolu, przy czym około 98% dawki jest wydalone z moczem po 48 godzinach, niezależnie od podanej dawki.

Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny gadopiklenolu jest liniowy w badanym zakresie dawek (od 0,05 do 0,6 ml/kg mc., co odpowiada 0,025 do 0,3 mmol/kg mc.), bez różnic między mężczyznami i kobietami. Średnie maksymalne stężenie ($C_{maks.}$) i pole pod krzywą (AUC_{inf}) wzrastają proporcjonalnie do dawki.

Dzieci i młodzież

Dwa badania fazy 2 (GDX-44-007 i GDX-44-015) obejmowały 80 pacjentów należących do populacji pediatrycznej w wieku od 2 lat do 17 lat (60 w kohorcie OUN uwzględniono w analizie PK) oraz 36 w wieku poniżej 2 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę gadopiklenolu wynoszącą 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.).

Poszczególne parametry przewidywane na podstawie najnowszego populacyjnego modelu farmakokinetycznego i znormalizowane wg masy ciała były podobne u dorosłych i dzieci. Mediana klirensu wynosiła od 0,08 l/h/kg (w grupie wiekowej 12–17 lat) do 0,12 l/h/kg (w grupie wiekowej 3–23 miesiące).

Mediana końcowego okresu półtrwania wynosiła 1,78 godziny w grupie wiekowej 12–17 lat, 1,61 godziny w grupie wiekowej 7–11 lat, 1,75 godziny w grupie wiekowej 2–6 lat, 1,45 godziny w grupie wiekowej 3–23 miesiące i 2,10 w grupie wiekowej poniżej 3 miesięcy.

Farmakokinetyka gadopiklenolu u dzieci jest porównywalna z farmakokinetyką u dorosłych.

Zaburzenie czynności nerek i zdolność do dializy

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i zwiększa się wraz ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi ($60 \leq eGFR < 90$ ml/min), umiarkowanymi ($30 \leq eGFR < 60$ ml/min) i ciężkimi ($15 \leq eGFR < 30$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek, średnia czasu $T_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 3,3, 3,8 i 11,7 godziny, a klirens odpowiednio 1,02, 0,62 i 0,17 ml/min/kg.

Wartość $C_{maks.}$ zwiększyła się 1,1-krotnie, 1,1-krotnie i 1,4-krotnie, a wartość AUC_{inf} zwiększyła się 1,5-krotnie, 2,5-krotnie i 8,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek odpowiednio po podaniu dawki 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.).

Ponadto oczekuje się, że wzrost $C_{maks.}$ i AUC_{inf} będzie podobny dla dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) na podstawie wyników symulacji farmakokinetyki populacyjnej.

Wydalanie z moczem jest opóźnione wraz z postępem stopnia niewydolności nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ponad 90% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 48 godzin. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, około 84% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 5 dni.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD), 4-godzinna hemodializa skutecznie usuwała gadopiklenol z osocza, ponieważ procentowe zmniejszenie stężenia we krwi wynosiło 95 do 98% po zakończeniu pierwszej sesji hemodializy.

Masa ciała

Wpływ masy ciała badano za pomocą symulacji farmakokinetyki populacyjnej pacjentów o masie ciała w zakresie od 40 kg do 150 kg, otrzymujących gadopiklenol w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.). Stosunki mediany AUC_{inf} gadopiklenolu między typowym osobnikiem zdrowym o masie ciała 70 kg a osobnikami o masie ciała 40 kg i 150 kg wynosiły odpowiednio 0,86 i 2,06. Stosunek stężeń w osoczu 10, 20 i 30 minut po podaniu między typowym osobnikiem zdrowym o masie ciała 70 kg a osobnikami o masie ciała 40 kg i 150 kg wynosił od 0,93 do 1,26.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksyczności na młodych zwierzętach nie wykazały żadnych istotnych wyników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tetraksetan
Trometamol
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W przypadku fiolek: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze do 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że otwarcie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W przypadku fiolek:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Ampułkostrzykawki:

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

7,5 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

10 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

15 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 20 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

30 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 50 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

50 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 50 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

100 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 100 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, bez igły, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i zakończonym elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki. Opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (10 opakowań po 1) ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do podawania do wstrzykiwania ręcznego (jeden przewód przedłużający i jeden cewnik) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 60 ml) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 115 ml) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie używać, jeżeli produkt leczniczy lub opakowanie są otwarte lub uszkodzone.

Roztwór do wstrzykiwań należy obejrzeć przed użyciem.

Nie wolno używać roztworu z widocznymi oznakami zepsucia (np. cząstki w roztworze, pęknięcia w fiolce).

Przed i w trakcie stosowania produktu należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa, higieny i aseptyki.

W przypadku fiolek:

Korek fiolki należy przekłuć tylko raz.

Ampułkostrzykawki:

Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli występują jakiegokolwiek oznaki wycieku.

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać ampułkostrzykawki jednorazowego użytku po raz drugi, nawet po oczyszczeniu lub sterylizacji.

Wkręcić popychacz w tłok strzykawki. Ważne jest, aby obrócić i popchnąć popychacz o dodatkowe ½ obrotu, aby tłok mógł się swobodnie obracać.

Przed użyciem ampułkostrzykawki należy zdjąć osłonkę końcówki, obracając ją.

Złącze jest kompatybilne z luer 6%.

Wszystkie złącza typu luer należy delikatnie dokręcać ręcznie, bez nadmiernego dokręcania, aby zapewnić bezpieczne połączenie i zapobiec uszkodzeniu wyrobu.

Przed podłączeniem pacjentowi należy całkowicie napełnić linię dożylną i sprawdzić, czy nie ma w niej powietrza: trzymać strzykawkę w pozycji pionowej i popchać tłok do przodu, aż całe powietrze zostanie usunięte, a na końcu igły pojawi się płyn lub linia dożylna napełni się.

Dokładność objętości dawki została sprawdzona i jest zgodna z normą ISO 7886-1.

Dokładność podawanej dawki dla strzykawek 15 ml, wyskalowanych co 0,5 ml, zależy od wstrzykniętej objętości. Dla zakresu objętości od 5 do 15 ml może się różnić maksymalnie o $\pm 0,6$ ml.

W przypadku stosowania z wstrzykiwaczem elektrycznym należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi wstrzykiwacza.

Niewykorzystany produkt należy wyrzucić po zakończeniu sesji badania.

Zerwaną z fiolki lub ampułkostrzykawki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. W przypadku korzystania z elektronicznej karty pacjenta należy do niej wprowadzić również nazwę produktu, numer serii i dawkę.

Wszelkie niewykorzystane części i odpady pochodzące z utylizacji oraz przedmioty, które miały kontakt z produktem podczas podawania tego produktu za pomocą automatycznego systemu podawania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50

20134 Milan
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1773/001-025

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 grudnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22 stycznia 2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>