

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vueway 0,5 mmol/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține gadopicienol 485,1 mg (echivalent cu 0,5 mmoli gadopicienol și 78,6 mg gadoliniu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis

Osmolalitate medie la 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0 - 7,8
Vâscozitate la 20 °C	12,5 mPa s
Vâscozitate la 37 °C	7,7 mPa s

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Vueway este indicat la adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru procedura de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cu substanță de contrast pentru a îmbunătăți detectarea și vizualizarea patologiilor cu permeabilitate a barierei hematoencefalice (BBB) și/sau cu vascularitate anormală la nivelul:

- creierului, coloanei vertebrale și țesuturilor asociate ale sistemului nervos central (SNC);
- ficatului, rinichilor, pancreasului, sânilor, plămânilor, prostatei și sistemului musculoscheletic.

Acesta trebuie utilizat numai atunci când informațiile cu rol diagnostic sunt esențiale și nu sunt disponibile prin imagistică prin IRM fără substanță de contrast.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai de personal medical instruit, cu expertiză tehnică în realizarea de IRM evidențiat cu gadoliniu.

Doze

Doza recomandată de Vueway este de 0,1 ml/kg greutate corporală (GC) (echivalent cu 0,05 mmol/kg greutate corporală) pentru a asigura un contrast adecvat în scop de diagnostic pentru toate indicațiile.

Doza trebuie calculată pe baza greutății corporale a pacientului și nu trebuie să depășească doza recomandată per kilogram de greutate corporală detaliată în această secțiune.

Tabelul 1 indică volumul care trebuie administrat în funcție de greutatea corporală.

Tabelul 1: Volum de Vueway de administrat în funcție de greutatea corporală

GC kilograme (kg)	Volum mililitri (ml)	Cantitate milimoli (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

Vârstnici

Nu se consideră necesară ajustarea dozei. Trebuie să se dea dovadă de precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu orice grad de insuficiență renală. Gadopiclenol trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examen IRM fără substanță de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea gadopiclenol este necesară, doza nu trebuie să depășească 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmol/kg greutate corporală). Nu trebuie să se utilizeze mai mult de o doză la o scanare. Din cauza lipsei datelor privind administrarea repetată, injecțiile cu gadopiclenol nu trebuie repetate decât la un interval dintre injecții de cel puțin 7 zile.

Insuficiență hepatică

Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă precauție, în special în perioada perioperatorie transplantului hepatic (vezi pct. „Insuficiență renală”).

Copii și adolescenți (cu vârsta peste 2 ani)

Doza recomandată și maximă de Vueway este de 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmol/kg greutate corporală) pentru toate indicațiile. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei scanări.

Siguranța și eficacitatea Vueway la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Medicamentul este numai pentru utilizare intravenoasă.

Doza recomandată este administrată intravenos prin injectare în bolus la aproximativ 2 ml/sec., urmată de o spălare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție injectabilă prin injectare manuală sau seringă pentru injector automat.

Administrarea intravenoasă a substanțelor de contrast trebuie, pe cât posibil, realizată în timp ce pacientul stă în decubit dorsal. În timpul și după administrare, pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin o jumătate de oră, deoarece experiența arată că majoritatea reacțiilor adverse apar în câteva minute de la administrare (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind medicamentul înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Copii și adolescenți

La copii, pentru flacoanele de Vueway trebuie să se utilizeze o seringă de unică folosință cu un volum ajustat la cantitatea care urmează să fie injectată, pentru a avea o mai bună precizie a volumului injectat.

Obținerea imaginilor

Procedura IRM cu substanță de contrast poate fi inițiată imediat după administrarea injecției, în funcție de secvențele de impulsuri utilizate și de protocolul pentru examinare. Intensificarea optimă a semnalului se observă, în general, în timpul fazei arteriale și într-un interval de aproximativ 15 minute după injectare. Secvențele ponderate în funcție de timpii de relaxare longitudinală (T1) sunt adecvate în special pentru examinările cu substanță de contrast.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Gadopiclenol nu trebuie utilizat intratecal. În cazul utilizării intratecale a agenților de contrast pe bază de gadolinium au fost raportate cazuri grave, letale și care pun viața în pericol, în principal cu reacții neurologice (de exemplu, comă, encefalopatie, convulsii).

Trebuie luate măsurile de precauție uzuale pentru examinarea IRM, cum sunt excluderea pacienților cu pacemaker, clipuri vasculare feromagnetice, pompe de perfuzie, stimulatoare nervoase, implanturi cohleare sau corpi străini metalici intracorporali suspectați, în special la nivelul ochiului.

Imaginile IRM produse cu acest medicament trebuie analizate și interpretate doar de către profesioniști din domeniul sănătății instruiți în interpretarea de IRM evidențiat cu gadolinium.

Nu există date clinice sau există date clinice limitate care să investigheze performanța gadopiclenolului pentru imagistica SNC la pacienții cu afecțiuni inflamatorii, infecțioase, autoimune sau demielinizante (precum scleroza multiplă), la pacienții cu infarct acut sau cronic sau la pacienții cu leziuni intramedulare ale coloanei vertebrale.

De asemenea, nu există date clinice sau există date clinice limitate care să investigheze performanța gadopiclenolului pentru imagistica corporală la pacienții cu afecțiuni inflamatorii, infecțioase și autoimune, inclusiv pancreatita acută/cronică, bolile inflamatorii intestinale, bolile inflamatorii ale regiunii capului și gâtului și endometrioza.

Risc de reacții de hipersensibilitate sau anafilactice

- Similar altor substanțe de contrast care conțin gadoliniu, pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții care pot pune viața în pericol. Reacțiile de hipersensibilitate pot fi alergice (descrise ca reacții anafilactice când sunt grave) sau non-alergice. Acestea pot apărea imediat (sub 60 de minute) după injectare sau pot fi tardive (până la 7 zile). Reacțiile anafilactice apar imediat și pot fi letale. Acestea sunt independente de doză, pot apărea chiar după administrarea primei doze de medicament și sunt deseori imprevizibile.
- Pe durata examinării este necesară supravegherea de către un medic. Dacă apar reacții de hipersensibilitate, administrarea substanței de contrast trebuie imediat întreruptă și, dacă este necesar, instituit tratamentul specific. Pe toată durata examinării trebuie menținută o cale de acces venos. Pentru a permite luarea măsurilor de urgență, trebuie să fie disponibile imediat medicamente adecvate (de exemplu epinefrină și antihistaminice), un tub endotraheal și un aparat de ventilație asistată.
- Riscul de reacție de hipersensibilitate poate fi mai mare la pacienți cu antecedente de reacție anterioară la substanțe de contrast care conțin gadoliniu, astm bronșic sau alergie.

Insuficiență renală și fibroză sistemică nefrogenă (FSN)

Înainte de administrarea gadopictlenol, se recomandă screeningul tuturor pacienților pentru depistarea disfuncției renale, prin analize de laborator.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociate cu utilizarea anumitor substanțe de contrast cu conținut de gadoliniu la pacienții cu disfuncție renală severă acută sau cronică ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacienții supuși unui transplant hepatic sunt expuși unui risc deosebit, întrucât incidența insuficienței renale acute este mare la acest grup. Întrucât există posibilitatea apariției FSN la utilizarea Vueway, acesta trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic numai după o analiză atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examenul IRM fără substanță de contrast.

Hemodializa efectuată la scurt timp după administrarea Vueway poate fi utilă în eliminarea Vueway din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei în scopul prevenirii sau tratării FSN la pacienții care nu urmează deja tratament prin hemodializă.

Vârstnici

Întrucât clearance-ul renal al gadopictlenol poate fi afectat la persoanele vârstnice, este deosebit de important screeningul pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru depistarea disfuncției renale. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Convulsii

Similar altor substanțe de contrast care conțin gadoliniu, sunt necesare precauții speciale la pacienți cu prag convulsivant scăzut. Toate echipamentele și medicamentele necesare pentru contracararea convulsiilor care apar în timpul examinării IRM trebuie să fie pregătite în prealabil pentru utilizare.

Extravazare

Este necesară prudență în timpul administrării pentru a evita eventualele extravazări. În cazul extravazării, administrarea injecției trebuie oprită imediat. În cazul apariției reacțiilor locale, se recomandă evaluare și tratament, la nevoie.

Boală cardiovasculară

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, gadopicienolul trebuie administrat numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, deoarece până în prezent nu există date disponibile.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 15 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Medicamente în asociere care trebuie avute în vedere

Betablocantele, substanțele vasoactive, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor de angiotensină II scad eficacitatea mecanismelor de compensare cardiovasculară în tulburările tensiunii arteriale. Medicul trebuie să obțină informații despre administrarea în asociere a acestor medicamente înainte de injectarea de gadopicienol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea agenților de contrast pe bază de gadoliniu, inclusiv gadopicienol, la femeile gravide sunt limitate. Gadoliniul poate traversa placentă. Nu se cunoaște dacă expunerea la gadoliniu este asociată cu efecte adverse la făt. Studiile la animale au indicat un transfer placentar redus și nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Vueway nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune utilizarea gadopicienolului.

Alăptarea

Substanțele de contrast care conțin gadoliniu se excretă în laptele uman, în cantități foarte reduse (vezi pct. 5.3). La dozele clinice, nu sunt de așteptat efecte asupra sugarului, datorită cantității mici excretate în lapte și absorbției reduse de la nivelul intestinului. Continuarea sau întreruperea alăptării timp de 24 de ore după administrarea Vueway reprezintă decizia medicului și a mamei care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vueway nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la locul injectării, cefalee, greață, senzație de rece la locul injectării, fatigabilitate și diaree.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse pe baza studiilor clinice care au inclus 1 047 de subiecți expuși la gadopicienol în doze cuprinse între 0,05 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,025 mmoli/kg greutate corporală) și 0,6 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,3 mmoli/kg greutate corporală).

Reacțiile adverse sunt enumerate pe baza clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate după administrarea gadopicienolului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	-	Hipersensibilitate*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie
Tulburări gastro-intestinale	-	Diaree, greață, durere abdominală, vărsături
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injectării**	Fatigabilitate, senzație de căldură

* Inclusiv reacții imediate (dermatită alergică, eritem, dispnee, disfonie, senzație de presiune în gât, iritație la nivelul gâtului, parestizie orală și bufeuri) și tardive (edem periorbital, inflamație, erupție cutanată și prurit).

** Reacțiile la locul inecției includ următorii termeni: durere la locul inecției, edem la locul inecției, senzație de rece la locul inecției, senzație de căldură la locul inecției, hematom la locul inecției și eritem la locul inecției.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Reacțiile imediate includ unul sau mai multe efecte, care apar simultan sau consecutiv, care sunt cel mai adesea reacții cutanate, respiratorii și/sau vasculare. Fiecare semn poate fi un semn de avertizare privind debutul unui șoc și conduce foarte rar la deces.

Fibroză sistemică nefrogenă (FSN)

S-au raportat cazuri izolate de FSN cu alte substanțe de contrast care conțin gadoliniu (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta peste 2 ani)

În studiul clinic au fost incluși în total 80 de copii și adolescenți cu vârsta peste 2 ani. Comparativ cu adulții, profilul de siguranță al gadopicienolului la copii și adolescenți nu a indicat probleme privind siguranța.

În total au apărut 31 de evenimente adverse asociate tratamentului (EAAT) în timpul și/sau după administrarea gadopicienolului la 14 pacienți (17,5 %). S-au raportat doisprezece EAAT în cohorta SNC și 2 în cohorta Corp.

Dintre aceste EAAT, 1 eveniment apărut la 1 pacient (1,25 %) din cohorta SNC a fost considerat asociat cu gadopicienol.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza unică zilnică maximă testată la oameni a fost de 0,6 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,3 mmoli/kg greutate corporală), care corespunde unei doze de 6 ori mai mari decât doza recomandată.

Până în prezent nu s-a raportat niciun semn de toxicitate ca urmare a unei supradoze în timpul utilizării clinice.

Vueway poate fi eliminat prin hemodializă. Cu toate acestea, nu există dovezi că hemodializa este adecvată în scopul prevenirii fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe de contrast paramagnetice, codul ATC: V08CA12.

Gadopicienolul este o substanță de contrast paramagnetică pentru imagistică prin rezonanță magnetică (IRM).

Mecanism de acțiune

Efectul de îmbunătățire a contrastului este mediat de gadopicienol, care este un complex macrociclic non-ionic al gadoliniului, fracțiunea activă care îmbunătățește ratele de relaxare ale protonilor de apă în vecinătatea sa în organism, conducând la o creștere a intensității semnalului (luminozității) țesuturilor.

Atunci când este plasat într-un câmp magnetic (pacient în aparatul IRM), gadopicienolul scurtează timpii de relaxare T_1 și T_2 în țesuturile vizate. Măsura în care o substanță de contrast poate afecta rata de relaxare a apei din țesuturi ($1/T_1$ sau $1/T_2$) se numește relaxivitate (r_1 sau r_2).

Gadopicienolul prezintă o relaxivitate ridicată în apă (vezi Tabelul 3) datorită structurii sale chimice, deoarece poate să schimbe două molecule de apă, care sunt legate de gadoliniu pentru a-și completa numărul de coordinare, pe lângă cei patru atomi de azot și cei trei atomi de oxigen ai funcțiilor carboxilate ale chelatului de gadopicienol. Acest lucru explică faptul că, administrat la jumătate de doză de gadoliniu în comparație cu alte substanțe de contrast nespecifice care conțin gadoliniu, gadopicienolul poate oferi o îmbunătățire identică a contrastului.

Tabelul 3: Relaxivitate la 37 °C pentru gadopicienol

Câmp magnetic	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
Relaxivitate în apă	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaxivitate în mediu biologic	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Eficacitate și siguranță clinică

Două studii pivot au inclus pacienți adulți supuși unei examinări IRM cu gadopicienol la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) și unei examinări IRM cu gadobutrol la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală). Un studiu (Studiul 1; PICTURE) a inclus 256 de pacienți care prezentau leziuni cunoscute sau foarte suspecte la nivelul SNC cu zone focale de BBB perturbată (de exemplu, tumori primare și secundare). Majoritatea pacienților (72 %) prezentau tumori cerebrale, 20 % aveau metastaze la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale și 8 % prezentau alte patologii.

Celălalt studiu (Studiul 2; PROMISE) a inclus 304 pacienți cu anomalii sau leziuni cunoscute sau suspectate în alte regiuni ale corpului (8 % la nivelul capului și gâtului, 28 % la nivelul toracelui, 35 % la nivelul abdomenului, 22 % la nivelul pelvisului și 7 % la nivelul sistemului musculoscheletic), ambele pe baza rezultatelor unei proceduri imagistice anterioare, cum ar fi o scanare CT sau IRM. Cele mai frecvente patologii au fost tumorile mamare (23 %) și tumorile hepatice (21 %).

Criteriul final de evaluare principal a fost evaluarea vizualizării leziunilor, pe baza a 3 criterii comune (delimitarea marginilor, morfologia internă și gradul de îmbunătățire a contrastului) de către trei evaluatori independenți în regim orb, utilizând o scală cu 4 puncte. Media scorurilor pentru fiecare dintre cele 3 criterii comune de vizualizare a leziunilor a fost calculată ca sumă a scorurilor pentru maximum cele mai reprezentative 3 leziuni împărțită la numărul de leziuni.

Ambele studii au demonstrat:

- Superioritatea IRM combinat fără substanță de contrast/cu substanță de contrast (asociat) cu gadopicienol față de IRM fără substanță de contrast (pre) pentru toate cele 3 criterii de vizualizare a leziunilor ($p < 0,0001$ pentru toți cei trei evaluatori, teste t asociate pentru leziuni corespunzătoare).
- Non-inferioritatea gadopicienolului la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) față de gadobutrol la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală) ($p < 0,0001$ pentru toți cei trei evaluatori, teste t asociate pentru leziuni corespunzătoare).

Analiza cumulată a rezultatului primar al celor trei evaluatori și pentru fiecare criteriu de vizualizare a leziunilor a demonstrat, de asemenea, non-inferioritatea gadopicienolului la 0,05 mmoli/kg față de gadobutrol la 0,1 mmoli/kg în ambele studii, așa cum se arată în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4: Vizualizarea leziunilor - Valori citite în afara sitului - Set complet de analize

		Media LS (ES)			ÎI 95 %	Valoare p
	n pacienți	Gadopicienol	Gadobutrol	Diferență	pentru diferență	
Studiul 1 (PICTURE)						
Delimitarea marginilor	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Morfologie internă	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Gradul de îmbunătățire a contrastului	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Studiul 2 (PROMISE)						
Delimitarea marginilor	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Morfologie internă	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Gradul de îmbunătățire a contrastului	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546

ÎI: interval de încredere ; LS: cele mai mici pătrate; ES: eroare standard.

Criteriile secundare evaluate au inclus evaluări cantitative [raportul contrast/zgomot, raportul leziune/creier (fundal) și procentul de îmbunătățire a leziunilor], preferința generală de diagnosticare și impactul asupra managementului pacientului.

În Studiul 1, raportul leziune/creier și procentul de îmbunătățire a leziunilor au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic în cazul gadopliclenolului la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) în comparație cu gadobutrolul la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală) pentru toți cei 3 evaluatori. Raportul contrast/zgomot a fost statistic semnificativ mai mare pentru 2 evaluatori. În Studiul 2, procentul de îmbunătățire a leziunilor a fost semnificativ mai mare în cazul gadopliclenolului la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) în comparație cu gadobutrolul la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală) și nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru raportul leziune/fundal.

Parametrii de vizualizare a leziunii (de exemplu criteriile finale de evaluare co-primare și evaluările cantitative, cum sunt raportul contrast/zgomot, raportul leziune/creier (fundal) și procentul de evidențiere a leziunilor) au fost evaluate la toate leziunile identificate de către persoane care efectuau interpretarea în regim orb, independent de mărimea acestora, la mai mult de 86% dintre pacienții din studiul privind SNC și la mai mult de 81% dintre pacienții din studiul privind corpul, care nu aveau mai mult de 3 leziuni. La restul pacienților cu mai mult de 3 leziuni vizibile a fost selectat pentru evaluarea criteriilor finale de evaluare co-primare un subset cu cele mai reprezentative 3 leziuni. Prin urmare, la pacienții respectivi, nu au fost evaluate leziuni suplimentare. În consecință, capacitatea tehnică de vizualizare a leziunilor pentru ambele substanțe de contrast nu poate fi extrapolată pentru leziunile respective neselectate.

Preferința generală de diagnosticare a fost evaluată într-o manieră globală pe perechi asociate (citirea imaginilor ambelor IRM evaluate una lângă alta) de către trei evaluatori suplimentari în regim orb în cadrul fiecărui studiu. Rezultatele sunt prezentate succint în Tabelul 5 de mai jos. În Studiul 1, evaluatorii și-au exprimat, în majoritate, preferința pentru imaginile generate cu gadopliclenol. În Studiul 2, evaluatorii nu și-au exprimat, în majoritate, nicio preferință de diagnosticare între imaginile generate cu gadopliclenol și cu gadobutrol.

Tabelul 5: Rezultatele privind preferința generală de diagnosticare pentru Studiul 1 (SNC) și Studiul 2 (Corp)

	Evaluator	N	preferință pentru gadopliclenol	Nicio preferință	preferință pentru gadobutrol	Valoare p*
Studiul 1 (SNC)	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
Studiul 2 (Corp)	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

* Testul Wilcoxon signed-rank.

S-a raportat o modificare a planului de tratament al pacienților după administrarea de gadopliclenol la 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) la 23,3 % și, respectiv, 30,1 % dintre pacienții din Studiul 1 și, respectiv, Studiul 2.

Analiza pe subgrupuri din Studiul 1 a arătat că planul de tratament ar putea fi modificat pentru 64 % din cei 22 de pacienți pentru care investigatorul a considerat că diagnosticul nu a putut fi evaluat (sau gradul tumorii gliale nu a putut fi determinat) pe baza IRM fără substanță de contrast, pentru 28 % din cei 81 de pacienți cu diagnostic malign și pentru aproximativ 12 % din cei 111 pacienți cu diagnostic non-malign. În Studiul 2, planul de tratament a putut fi modificat după IRM cu gadopliclenol pentru 41 % din cei 22 de pacienți cu diagnostic care nu poate fi evaluat pe baza IRM fără contrast, pentru 32 % din cei 165 de pacienți cu diagnostic malign și pentru 14 % din cei 64 de pacienți cu diagnostic non-malign.

O interpretare post-hoc a tuturor imaginilor din ambele studii pivot pentru indicațiile SNC și corp a fost efectuată într-o manieră cu regim orb complet, fără perechi, randomizată. S-a observat un nivel crescut de

concordanță la nivelul de detectabilitate al leziunilor între gadopicienol la 0,05 mmol/kg și gadobutrol la 0,1 mmol/kg la nivel de leziune și la nivel de pacient. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6: Concordanța la nivelul detectabilității leziunilor între gadopicienol la 0,05 mmol/kg și gadobutrol la 0,1 mmol/kg

	Potrivire perfectă la nivelul leziunii*	Potrivire perfectă la nivelul pacientului*
Studiul 1 (SNC)	de la 88,0% până la 89,8%	de la 84,3% până la 86,0%
Studiul 2 (corp) la nivel general	de la 92,3% până la 95,5%	de la 81,3% până la 85,0%
Cap și gât	de la 89,5% până la 100%	de la 70,6% până la 94,1%
Torace	de la 88,3% până la 93,2%	de la 69,8% până la 73,2%
Pelvis	de la 91,7% până la 100%	de la 87,5% până la 94,6%
Abdomen	de la 94,6% până la 95,2%	de la 84,0% până la 87,2%
Musculo-scheletic	100%	100%

*Intervalul valorilor conform persoanei care efectuează interpretarea (3 persoane care efectuează interpretarea per regiune)

Copii și adolescenți

Un studiu exploratoriu (Studiul 3) cu o doză unică de gadopicienol (0,1 ml/kg greutate corporală echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) a inclus 80 de pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 17 de ani, 60 de pacienți supuși IRM la nivelul SNC și 20 de pacienți supuși IRM la nivelul corpului.

Eficacitatea diagnosticului a fost evaluată și nu a existat nicio diferență între grupurile de vârstă pediatrică.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vueway la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în vederea detectării și vizualizării tulburărilor sau leziunilor cu vascularitate anormală suspectă în diferite regiuni ale corpului, în scopul diagnosticării (vezi 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a gadopicienolului (la om) este de 100 %, deoarece este administrat doar pe cale intravenoasă.

După o doză intravenoasă de 0,1 până la 0,2 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 și, respectiv, 0,1 mmoli/kg greutate corporală), C_{max} a fost de 525 ± 70 μg/ml și, respectiv, 992 ± 233 μg/ml.

C_{max} a crescut de 1,1 ori, de 1,1 ori și de 1,4 ori, iar ASC_{inf} a crescut de 1,5 ori, de 2,5 ori și de 8,7 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, respectiv, după o doză de 0,2 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală).

În plus, se așteaptă ca creșterea valorilor C_{max} și ASC_{inf} să fie similară cu o doză de 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) pe baza rezultatelor simulărilor farmacocinetice populaționale.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, gadopicienol este distribuit rapid în lichidele extracelulare.

După o doză de 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmol/kg greutate corporală), volumul de distribuție V_d a fost de $12,9 \pm 1,7$ l.

Legarea in vitro a ^{153}Gd -gadopicienol de proteinele plasmatiche umane este neglijabilă și independentă de concentrația de gadopicienol, deoarece ^{153}Gd -gadopicienol s-a legat în proporție de 0,0 - 1,8 % de proteinele plasmatiche umane și în proporție de 0,0 - 0,1 % de globulele roșii umane.

Metabolizare

Gadopicienolul nu este metabolizat.

Lipsa metabolismului este, de asemenea, confirmată de datele in vitro care utilizează microzomii hepatici umani grupați incubati cu ^{153}Gd -gadopicienol. După 120 minute, ≥ 95 % din ^{153}Gd -gadopicienol au rămas în formă neschimbată. Rezultatele au fost similare atunci când microzomii hepatici umani grupați inactivați termic (controale negative) au fost incubati cu ^{153}Gd -gadopicienol, ceea ce indică faptul că ^{153}Gd -gadopicienol nu este metabolizat.

Eliminare

Gadopicienol este eliminat rapid în formă nemodificată prin rinichi, prin filtrare glomerulară. După o doză de 0,1 până la 0,2 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 și, respectiv, 0,1 mmoli/kg greutate corporală), timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) la voluntarii sănătoși cu funcție renală normală a fost de 1,5 și, respectiv, 1,7 ore, iar clearance-ul a fost de 100 ± 10 ml/min și, respectiv, de 96 ± 12 ml/min. Excreția prin urină este principala cale de eliminare a gadopicienolului, aproximativ 98 % din doză fiind excretată în urină după 48 ore, indiferent de doza administrată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al gadopicienolului este liniar în intervalul de doze studiat (0,05 până la 0,6 ml/kg greutate corporală echivalent cu 0,025 până la 0,3 mmoli/kg greutate corporală), fără diferențe între bărbați și femei. Concentrația maximă medie ($C_{\max}$) și aria de sub curbă (ASC_{inf}) au crescut proporțional cu doza.

Copii și adolescenți

S-a realizat un studiu de fază II (Studiul 3) cu o doză unică de gadopicienol 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală), care a inclus 60 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 17 de ani supuși IRM la nivelul SNC.

Parametrii individuali prezăzuți după modelul farmacocinetic populațional și normalizați în funcție de greutatea corporală au fost similari între adulți și copii. Timpul de înjumătățire terminal a fost de 1,77 ore pentru grupa de vârstă 12 - 17 ani, 1,48 ore pentru grupa de vârstă 7 - 11 ani și 1,29 ore pentru grupa de vârstă 2 - 6 ani. Clearance-ul mediu a variat de la 0,08 l/h/kg (pentru grupa de vârstă 12 - 17 ani) la 0,12 l/h/kg (pentru grupa de vârstă 2 - 11 ani).

Farmacocinetica gadopicienolului la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani este comparabilă cu farmacocinetica la adulți.

Insuficiență renală și dializabilitate

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este prelungit la subiecții cu insuficiență renală, crescând odată cu gradul de insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \leq \text{RFGe} < 90$ ml/min), moderată ($30 \leq \text{RFGe} < 60$ ml/min) și severă ($15 \leq \text{RFGe} < 30$ ml/min), media $t_{1/2}$ a fost de 3,3, 3,8 și, respectiv, 11,7 ore, iar clearance-ul a fost de 1,02, 0,62 și, respectiv, 0,17 ml/min/kg.

C_{max} a crescut de 1,1 ori, de 1,1 ori și de 1,4 ori, iar ASC_{inf} a crescut de 1,5 ori, de 2,5 ori și de 8,7 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, respectiv, după o doză de 0,2 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,1 mmoli/kg greutate corporală).

În plus, se așteaptă ca creșterea valorilor C_{max} și ASC_{inf} să fie similară cu o doză de 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmoli/kg greutate corporală) pe baza rezultatelor simulărilor farmacocinetice populaționale.

Excreția prin urină este întârziată odată cu progresia nivelului de insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, peste 90 % din doza administrată a fost recuperată în urină în decurs de 48 de ore. La pacienții cu insuficiență renală severă, aproximativ 84 % din doza administrată a fost recuperată în urină în decurs de 5 zile.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ESRD), hemodializa de 4 de ore a eliminat efectiv gadopicienolul din plasmă, deoarece procentul de scădere a concentrațiilor în sânge a fost de 95 - 98 % la sfârșitul primei sesiuni de hemodializă.

Greutate

Efectul greutății a fost investigat cu ajutorul unor simulări farmacocinetice populaționale la pacienți cu o greutate corporală cuprinsă între 40 kg și 150 kg cărora li s-a administrat o doză de gadopicienol de 0,1 ml/kg greutate corporală (echivalent cu 0,05 mmol/kg greutate corporală). Raporturile ASC_{inf} mediane ale gadopicienolului între un subiect sănătos tipic de 70 kg și subiecții care cântăresc 40 kg și 150 kg au fost de 0,86 și, respectiv, 2,06. Rapoartele concentrațiilor plasmatice la 10, 20 și 30 de minute după administrare între un subiect tipic sănătos de 70 kg și subiecți cu greutatea de 40 kg și 150 kg au variat între 0,93 și 1,26.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Studiile la animale tinere nu au evidențiat constatări relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Tetraxetan

Trometamol

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Flacoane:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la maximum 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

În cazul în care nu se utilizează imediat, duratele și condițiile de depozitare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C, cu excepția cazului în care deschiderea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

Seringi preumplute:

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție injectabilă în flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon.

7,5 ml soluție injectabilă în flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon sau 25 de flacoane.

10 ml soluție injectabilă în flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon sau 25 de flacoane.

15 ml soluție injectabilă în flacon de 20 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon sau 25 de flacoane.

30 ml soluție injectabilă în flacon de 50 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon.

50 ml soluție injectabilă în flacon de 50 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon.

100 ml soluție injectabilă în flacon de 100 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc elastomeric, în cutie cu 1 flacon.

7,5 ml, 10 ml sau 15 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută de plastic (polipropilenă) de 15 ml, gradată la intervale de 0,5 ml, fără ac, cu dop din cauciuc elastomeric (bromobutil) atașat la piston și cu capac pentru vârful din cauciuc elastomeric (bromobutil). Cutie cu 1 seringă preumplută sau cutie cu 10 seringi preumplute (10 pachete de câte 1).

7,5 ml, 10 ml sau 15 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută de plastic (polipropilenă) de 15 ml, gradată la intervale de 0,5 ml, cu dop din cauciuc elastomeric (bromobutil) atașat la piston și cu capac pentru vârful din cauciuc elastomeric (bromobutil), cu set de administrare pentru injectare manuală (o linie de extensie și un cateter), în cutie cu 1 seringă preumplută.

7,5 ml, 10 ml sau 15 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută de plastic (polipropilenă) de 15 ml, gradată la intervale de 0,5 ml, cu dop din cauciuc elastomeric (bromobutil) atașat la piston și cu capac pentru vârful din cauciuc elastomeric (bromobutil), cu set de administrare pentru injector Optistar Elite (o linie de extensie, un cateter și o seringă goală din plastic de 60 ml), în cutie cu 1 seringă preumplută.

7,5 ml, 10 ml sau 15 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută de plastic (polipropilenă) de 15 ml, gradată la intervale de 0.5 ml, cu dop din cauciuc elastomeric (bromobutil) atașat la piston și cu capac pentru vârf din cauciuc elastomeric (bromobutil), cu set de administrare pentru injector Medrad Spectris Solaris EP (o linie de extensie, un cateter și o seringă goală din plastic de 115 ml), în cutie cu 1 seringă preumplută.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se utiliza dacă medicamentul, inclusiv ambalajul, este desfăcut sau deteriorat.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de a fi folosită.

Nu trebuie utilizată o soluție cu semne vizibile de deteriorare (cum ar fi particule în soluție, fisuri în flacon).

Înainte și în timpul utilizării medicamentului, se vor respecta regulile de siguranță, igienă și aseptie.

Flacoane:

Dopul flaconului trebuie perforat o singură dată.

Seringi preumplute:

A nu se utiliza seringă preumplută dacă există semne de scurgeri.

Seringă preumplută este de unică folosință. A nu se încerca reutilizarea nici după curățarea sau sterilizarea seringii preumplute de unică folosință.

Se înșurubează tija de împingere în pistonul seringii. Este important să se rotească și să se împingă tija de împingere cu jumătate de rotație în plus, astfel încât pistonul să se poată roti liber.

Înainte de a utiliza seringă preumplută, se scoate capacul pentru vârf prin rotire.

Conexiunea este compatibilă cu conectorul de tip Luer 6 %.

Toate conectoarele de tip Luer trebuie strânse manual, fără a fi strânse excesiv, pentru a asigura o conexiune sigură și pentru a preveni deteriorarea dispozitivului.

Înainte de conectarea la pacient, se amorsează complet linia intravenoasă și se verifică absența aerului: se ține seringă în poziție verticală și se împinge pistonul în față până când tot aerul este evacuat, iar lichidul fie apare la vârful acului, fie tubul este umplut.

Precizia volumului dozei a fost verificată și este conformă cu ISO 7886-1.

Precizia dozei administrate pentru seringile de 15 ml, gradate la fiecare 0,5 ml, depinde de volumul injectat. Pentru un interval de volume de 5 - 15 ml, acesta poate varia până la $\pm 0,6$ ml.

Când se utilizează cu un injector automat, se vor urma instrucțiunile de utilizare ale injectorului.

Orice cantitate de produs neutilizată trebuie eliminată la sfârșitul sesiunii de examinare.

Eticheta de urmărire decolabilă de pe flacon sau de pe seringă preumplută trebuie lipită pe fișa pacientului, pentru a permite înregistrarea precisă a substanței de contrast pe bază de gadolinu utilizat. Doza trebuie de asemenea înregistrată. Dacă se folosesc foi de observații electronice, denumirea medicamentului, numărul lotului și doza utilizată trebuie specificate în foaia de observație clinică a pacientului.

Orice porțiuni neutilizate și material rezidual provenite din eliminare și articolele care vin în contact cu medicamentul în momentul administrării acestuia cu ajutorul unui sistem automat de aplicare trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1773/001-025

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Guerbet
16 rue Jean Chaptal
93600 Aulnay-sous-Bois
Franța

BIPSO GmbH
Robert-Gerwig-Strasse 4
Singen (Hohentwiel)
78224
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Text pentru cutia de carton (ambalajul secundar) pentru flacoane de 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml și 100 ml, pentru toate dimensiunile de ambalaje.

Eticheta ambalajului secundar conține chenarul albastru.

Text pentru eticheta primară (ambalaj primar) pentru flacoane de 15 ml, 30 ml, 50 ml și 100 ml.

Eticheta ambalajului primar nu conține niciun chenar albastru.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vueway 0,5 mmol/ml soluție injectabilă

gadopiclenol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție conține gadopiclenol 485,1 mg (echivalent cu 0,5 mmoli gadopiclenol și cu 78,6 mg gadolinu.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: tetraxetan, trometamol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Pe cutia secundară:

Ambalaj unic:

1 flacon a 3 ml

1 flacon a 7,5 ml

1 flacon a 10 ml

1 flacon a 15 ml

1 flacon a 30 ml

1 flacon a 50 ml

1 flacon a 100 ml

Alte ambalaje:

25 de flacoane a 7,5 ml

25 de flacoane a 10 ml

25 de flacoane a 15 ml

Pe eticheta primară:

15 ml

30 ml

50 ml

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu este cazul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Nu este cazul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Nu este cazul.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia
(logo)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1773/001 1 flacon a 3 ml
EU/1/23/1773/002 1 flacon a 7,5 ml
EU/1/23/1773/003 25 de flacoane a 7,5 ml
EU/1/23/1773/004 1 flacon a 10 ml
EU/1/23/1773/005 25 de flacoane a 10 ml
EU/1/23/1773/006 1 flacon a 15 ml
EU/1/23/1773/007 25 de flacoane a 15 ml
EU/1/23/1773/008 1 flacon a 30 ml
EU/1/23/1773/009 1 flacon a 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text pentru eticheta primară (ambalaj primar) pentru flacoane de 3 ml, 7,5 ml și 10 ml.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vueway 0,5 mmol/ml injecție
gadopiclenol
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Nu este cazul.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml
7,5 ml
10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Text pentru cutia de carton (ambalajul secundar) pentru seringă preumplută de 7,5 ml, 10 ml și 15 ml, pentru ambalajele unice și ambalajele colective.

Eticheta ambalajului secundar conține chenarul albastru.

Text pentru eticheta primară (ambalaj primar) pentru seringă preumplută de 15 ml.

Eticheta ambalajului primar nu conține niciun chenar albastru.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vueway 0,5 mmol/ml soluție injectabilă
gadopicienol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție conține gadopicienol 485,1 mg (echivalent cu 0,5 mmoli gadopicienol și cu 78,6 mg gadolinu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: tetraxetan, trometamol, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Pe cutia secundară:

Ambalaj unic:

1 seringă preumplută a 7,5 ml

1 seringă preumplută a 10 ml

1 seringă preumplută a 15 ml

1 seringă preumplută a 7,5 ml, cu set de administrare pentru injectare manuală (linie de extensie + cateter)

1 seringă preumplută a 10 ml, cu set de administrare pentru injectare manuală (linie de extensie + cateter)

1 seringă preumplută a 15 ml, cu set de administrare pentru injectare manuală (linie de extensie + cateter)

1 seringă preumplută a 7,5 ml, cu set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (linie de extensie + cateter + seringă goală de 60 ml)

1 seringă preumplută a 10 ml, cu set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (linie de extensie + cateter + seringă goală de 60 ml)

1 seringă preumplută a 15 ml, cu set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (linie de extensie + cateter + seringă goală de 60 ml)

1 seringă preumplută a 7,5 ml, cu set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (linie de extensie + cateter + seringă goală de 115 ml)

1 seringă preumplută a 10 ml, cu set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (linie de extensie + cateter + seringă goală de 115 ml)

1 seringă preumplută a 15 ml, cu set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (linie de extensie + cateter + seringă goală de 115 ml)

Ambalaj colectiv:

10 seringi preumplute a 7,5 ml

10 seringi preumplute a 10 ml

10 seringi preumplute a 15 ml

Pe eticheta primară:

15 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu este cazul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Nu este cazul.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco Imaging SPA

Via Egidio Folli, 50

20134 Milano

Italia

(logo)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1773/011 1 seringă preumplută a 7,5 ml

EU/1/23/1773/012 10 (10 x 1) seringi preumplute a 7,5 ml (ambalaj colectiv)
EU/1/23/1773/013 1 seringă preumplută a 7,5 ml + 1 set de administrare pentru injectare manuală (1 linie de extensie + 1 cateter)
EU/1/23/1773/014 1 seringă preumplută a 7,5 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă de 60 ml)
EU/1/23/1773/015 1 seringă preumplută a 7,5 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă goală de 115 ml)
EU/1/23/1773/016 1 seringă preumplută a 10 ml
EU/1/23/1773/017 10 (10 x 1) seringi preumplute a 10 ml (ambalaj colectiv)
EU/1/23/1773/018 1 seringă preumplută a 10 ml + 1 set de administrare pentru injectare manuală (1 linie de extensie + 1 cateter)
EU/1/23/1773/019 1 seringă preumplută a 10 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă de 60 ml)
EU/1/23/1773/020 1 seringă preumplută a 10 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă goală de 115 ml)
EU/1/23/1773/021 1 seringă preumplută a 15 ml
EU/1/23/1773/022 10 (10 x 1) seringi preumplute a 15 ml (ambalaj colectiv)
EU/1/23/1773/023 1 seringă preumplută a 15 ml + 1 set de administrare pentru injectare manuală (1 linie de extensie + 1 cateter)
EU/1/23/1773/024 1 seringă preumplută a 15 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Optistar Elite (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă de 60 ml)
EU/1/23/1773/025 1 seringă preumplută a 15 ml + 1 set de administrare pentru injectorul Medrad Spectris Solaris EP (1 linie de extensie + 1 cateter + 1 seringă goală de 115 ml)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text pentru eticheta primară (ambalaj primar) pentru seringă preumplută de 7,5 ml și 10 ml.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vueway 0,5 mmol/ml injecție
gadopiclenol
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Nu este cazul.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7,5 ml
10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Nu este cazul.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vueway 0,5 mmoli/ml soluție injectabilă gadopiclenol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, radiologului sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, radiologului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vueway și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vueway
3. Cum se administrează Vueway
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vueway
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vueway și pentru ce se utilizează

Vueway este o substanță de contrast care îmbunătățește contrastul imaginilor obținute în timpul examinărilor imagistice prin rezonanță magnetică (IRM). Vueway conține substanța activă gadopiclenol.

Acesta îmbunătățește vizualizarea și delimitarea structurilor anormale sau a leziunilor la nivelul anumitor părți ale corpului și ajută la diferențierea dintre țesutul sănătos și țesutul bolnav. Se utilizează la adulți și copii (cu vârsta peste 2 ani și peste).

Se administrează sub formă de injecție în venă. Acest medicament este doar pentru uz diagnostic și trebuie administrat doar de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în domeniul practicii IRM clinice.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vueway

Nu trebuie să vi se administreze Vueway

- dacă sunteți alergic la gadopiclenol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, radiologului sau farmacistului înainte de a vi se administra Vueway:

- dacă ați mai avut o reacție la o substanță de contrast;
- dacă aveți astm bronșic;
- dacă ați avut în trecut alergii (precum febră de fân, urticarie);
- dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect;
- dacă ați avut convulsii sau sunteți în tratament pentru epilepsie;
- dacă aveți o afecțiune a inimii sau a vaselor de sânge.

Medicul va decide, în toate aceste cazuri, dacă examinarea planificată este sau nu posibilă. Dacă vi se administrează Vueway, medicul sau radiologul va lua măsurile de precauție necesare, iar administrarea acestuia va fi monitorizată cu atenție.

Medicul sau radiologul poate decide să facă o analiză de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră înainte de a lua decizia de a utiliza Vueway, mai ales dacă aveți vârsta peste 65 de ani.

Vueway împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau radiologului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului, radiologului sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent medicamente pentru probleme cardiace sau tulburări ale tensiunii arteriale, precum medicamente betablocante, substanțe vasoactive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Gadopiclenolul poate traversa placenta. Nu se știe dacă afectează copilul. Spuneți medicului sau radiologului dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece Vueway nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care acest lucru este strict necesar.

Alăptarea

Spuneți medicului sau radiologului dacă alăptați sau urmează să începeți să alăptați.

Medicul dumneavoastră va discuta dacă trebuie să continuați alăptarea sau să o întrerupeți timp de 24 de ore după ce vi se administrează Vueway.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vueway nu are efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă nu vă simțiți bine după examinare, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Vueway conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon de 15 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Vueway

Vueway va fi injectat în venă de către un profesionist specializat din domeniul sănătății, cu ajutorul unui ac mic.

Acesta poate fi administrat manual sau cu ajutorul unui injector automat.

Medicul sau radiologul va determina doza care vi se va administra și va supraveghea injecția.

Doza uzuală de 0,1 ml/kg greutate corporală este aceeași la adulți și copii cu vârsta peste 2 ani.

La copii, medicul sau radiologul va utiliza flacoanele de Vueway împreună cu o seringă de unică folosință pentru a putea avea o mai mare precizie a volumului injectat.

După injecție, veți fi ținut sub supraveghere timp de cel puțin 30 minute. Acesta este momentul în care pot apărea majoritatea reacțiilor nedorite (cum sunt reacțiile alergice). Cu toate acestea, în cazuri rare, reacțiile pot apărea după câteva ore sau zile.

Utilizarea la pacienții cu probleme grave la nivelul rinichilor

Nu se recomandă administrarea de Vueway la pacienți cu probleme grave la nivelul rinichilor. Cu toate acestea, dacă este necesar, trebuie să vi se administreze o singură doză de Vueway în timpul unei scanări și să nu vi se administreze a doua injecție timp de cel puțin 7 zile.

Utilizarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei dacă aveți vârsta peste 65 de ani, însă este posibil să vi se efectueze o analiză de sânge pentru a verifica cât de bine vă funcționează rinichii.

Dacă vi s-a administrat mai mult Vueway decât trebuie

Este foarte puțin probabil să primiți o supradoză de Vueway, deoarece aceasta va fi administrată de către un personal medical instruit. Într-un caz real de supradozaj, Vueway poate fi eliminat din corp prin hemodializă (curățarea sângelui).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului, radiologului sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După administrarea Vueway, veți fi ținut sub observație. Majoritatea reacțiilor adverse apar în câteva minute. Există un risc redus să prezentați o reacție alergică la acesta. Aceste efecte pot apărea imediat și până la șapte zile după administrarea injecției. Astfel de reacții pot fi severe și pot duce la șoc (caz de reacție alergică care v-ar putea pune viața în pericol).

Spuneți imediat medicului, radiologului sau profesionistului din domeniul sănătății dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, deoarece acestea pot fi primele semne ale unui șoc:

- umflarea feței, a buzelor, a limbii sau a gâtului
- senzație de leșin (tensiune arterială mică)
- dificultăți în respirație
- erupție trecătoare pe piele
- tuse, strănut sau secreții nazale

Reacțiile adverse posibile care au fost observate în timpul studiilor clinice cu Vueway sunt enumerate mai jos în funcție de probabilitatea acestora:

Frecvență	Reacții adverse posibile
Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)	Reacție la locul injecției* Durere de cap
Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)	Reacție alergică** Diaree Greață (stare de rău) Oboseală (slăbiciune) Durere abdominală Gust neobișnuit în gură Senzatie de căldură Vărsături (stare de rău)

*Reacțiile la locul injecției includ: durere, inflamație, senzație de frig, senzație de căldură, vânătăi sau înroșire.

**Reacțiile alergice pot include: inflamarea pielii, înroșirea pielii, dificultăți de respirație, afectarea vocii, constricție faringiană, iritarea gâtului, senzație anormală în gură, înroșirea tranzitorie a feței (reacții timpurii) și ochi umflați, umflături, erupții trecătoare pe piele și mâncărimi (reacții tardive).

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) (care cauzează întărirea pielii și poate afecta, de asemenea, țesuturile moi și organele interne) cu o altă substanță de contrast care conține gadoliniu, dar nu a fost raportat niciun caz de FSN cu Vueway în timpul studiilor clinice.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vueway

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau a seringii preumplute și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament este o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția nu este limpede sau dacă conține particule vizibile.

Flacoane: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore până la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Seringi preumplute: A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vueway

- Substanța activă este gadopicienol. Fiecare ml soluție conține gadopicienol 485,1 mg (echivalent cu 0,5 mmoli gadopicienol și 78,6 mg gadoliniu).

Celelalte componente sunt tetraxetan, trometamol, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile. Vezi secțiunea 2 „Vueway conține sodiu”

Cum arată Vueway și conținutul ambalajului

Este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben pal.

Este disponibil în cutii care includ:

- 1 flacon care conține 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml sau 100 ml de soluție injectabilă.
- 25 de flacoane care conțin 7,5 ml, 10 ml sau 15 ml de soluție injectabilă.
- 1 sau 10 (10 x 1) seringi preumplute care conțin 7,5 ml, 10 ml sau 15 ml de soluție injectabilă.
- 1 seringă preumplută care conține 7,5 ml, 10 ml sau 15 ml de soluție injectabilă cu set de administrare pentru injectare manuală (o linie de extensie și un cateter).

- 1 seringă preumplută care conține 7,5 ml, 10 ml sau 15 ml de soluție injectabilă cu set de administrare pentru injector Optistar Elite (o linie de extensie, un cateter și o seringă goală din plastic de 60 ml).
- 1 seringă preumplută care conține 7,5 ml, 10 ml sau 15 ml de soluție injectabilă cu set de administrare pentru injector Medrad Spectris Solaris EP (o linie de extensie, un cateter și o seringă goală din plastic de 115 ml).

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia

Producător

Guerbet
16 rue Jean Chaptal
93600 Aulnay-sous-Bois
Franța

BIPSO GmbH
Robert-Gerwig-Strasse 4
Singen (Hohentwiel)
78224
Germania

Acest prospect a fost revizuit în Decembrie 2024

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru detalii despre modul de utilizare a produsului, vezi pct. 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare din Rezumatul caracteristicilor acestui produs.

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru gadopicienol, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind administrarea în timpul sarcinii și având în vedere datele disponibile privind administrarea intratecală din literatura de specialitate, rapoartele spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între gadopicienol și riscurile asociate utilizării în timpul sarcinii și administrării intratecale reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsele care conțin gadopicienol trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind gadopicienolul, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin gadopicienol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ProHance 0,5 mmol/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține 279,3 mg gadoteridol (echivalent la 0,5 mmol/ml)

Excipient cu efect cunoscut: acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per seringă, adică practic "nu conține sodiu".

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (IV).

Soluție limpede, incoloră până la gălbuie, fără particule vizibile.

pH-ul soluției este cuprins între 6,5 și 8,0 și osmolalitatea acesteia este de 630 mOsmol / kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

ProHance este indicat la adulți, adolescenți și copii, în vederea îmbunătățirii contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivel cerebral, al coloanei vertebrale și măduvei spinării.

ProHance poate fi, de asemenea, utilizat pentru imagistica prin rezonanță magnetică a patologiilor întregului corp.

Acesta permite vizualizarea structurilor anatomice sau a leziunilor anormale și ajută la diferențierea dintre țesuturile sănătoase și cele patologice.

ProHance va fi utilizat doar în cazurile în care informația diagnostică este esențială și nu este disponibilă cu imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se utilizează cea mai mică doză care oferă suficient contrast în scop diagnostic. Calculul dozei va fi bazat pe greutatea corporală a pacientului și nu trebuie să depășească doza per kilogram greutate corporală detaliată în această secțiune.

Doza recomandată la adulți și copii este de 0,1 mmol/kg din soluția de 0,5 mmol/ml (0,2 ml/kg)

În cazuri excepționale, precum confirmarea unicității unei metastaze sau detectarea unei tumori leptomeningeale, se poate administra o a doua injecție de 0,2 mmol/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

ProHance trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut/1,73 m) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informația diagnostică este esențială și nu poate fi obținută prin IRM fără substanță de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea ProHance este necesară, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg corp. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei proceduri imagistice. Din cauza lipsei de informații privind administrările repetate, administrarea ProHance nu trebuie repetată la un interval mai mic de 7 zile.

Nou-născuți cu vârsta până la 4 săptămâni și sugari cu vârsta până la 1 an

Din cauza funcției renale imature la nou-născuții cu vârsta până la 4 săptămâni și a sugarilor cu vârsta până la 1 an, ProHance trebuie utilizat la acești pacienți doar după o evaluare atentă la o doză care să nu depășească 0,1 mmol/kg corp. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei proceduri imagistice. Din cauza lipsei de informații privind administrările repetate, administrarea ProHance nu trebuie repetată la un interval mai mic de 7 zile.

Investigațiile IRM ale întregului corp nu sunt indicate la sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni.

Vârstnici (65 de ani și peste)

Nu se consideră necesară nici o ajustare a dozei. În cazul pacienților vârstnici trebuie procedat cu precauție (vezi pct. 4.4)

Mod de administrare

ProHance se folosește pe cale intravenoasă în doză unică.

- Pentru a garanta injectarea completă a substanței de contrast, injectarea trebuie urmată de administrarea unui bolus de 5 ml de soluție de clorură de sodiu 9 g/l
- Procedura imagistică trebuie efectuată în interval de o oră de la momentul injectării.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A se administra doar pe cale intravenoasă.

Asigurați-vă că injectarea este strict intravenoasă; în caz de extravazare, pot fi observate reacții locale de intoleranță, necesitând tratament local uzual.

A nu se utiliza pe cale intratecală.

Indiferent de doza injectată, există riscul de hipersensibilitate.

Atenționări

Toate substanțele de contrast pentru IRM pot provoca reacții de hipersensibilitate minore sau majore, care pot pune în pericol viața. Acestea pot fi imediate (sub 60 de minute) sau întârziate (până la 7 zile). Reacțiile anafilactice sunt imediate și pot duce la deces. Sunt independente de doză, pot apărea la prima administrare a medicamentului și sunt adesea imprevizibile.

Riscul unei reacții majore impune accesul imediat la echipamente și resurse de urgență necesare susținerii funcțiilor vitale (inclusiv un cârucior de urgență).

În cazul apariției reacțiilor, pacienții trebuie să beneficieze imediat de verificare imunologică și un consult alergologic de specialitate după cel puțin 4 săptămâni.

Pacienții care au prezentat în trecut o reacție la o substanță de contrast pentru IRM dintr-un medicament care conține gadolinium, având antecedente alergice, reacții la medicație sau hipersensibilitate au un risc crescut de a prezenta o reacție nouă în caz de re-administrare a aceluiași medicament sau posibil la alt medicament, fiind astfel considerați pacienți cu risc.

Șocul anafilactic a fost raportat rar în cazul ProHance.

Precauții pentru utilizare

Hipersensibilitate la substanțele de contrast pentru IRM

Înainte de procedura imagistică

- se identifică pacienții cu risc pe baza anamnezei despre istoricul medical.

Pentru pacienții cu nivelul cel mai ridicat de risc de reacții de intoleranță (intoleranță cunoscută la o substanță de contrast) a fost propusă terapia cu corticosteroizi și antihistaminice H1. Acestea nu pot însă preveni apariția șocului anafilactic grav sau letal.

Pe parcursul procedurii imagistice este necesară:

- monitorizare medicală
- menținerea unei căi de acces venoase

După procedura imagistică:

- După administrarea substanței de contrast, pacientul trebuie să rămână sub observație medicală cel puțin 30 de minute, deoarece majoritatea reacțiilor adverse grave apar în acest interval.
- Pacientul trebuie informat asupra posibilității apariției reacțiilor întârziate (până la 7 zile) (conform pct. 4.8).

Insuficiență renală

Înainte de administrarea de ProHance este recomandat ca pacienții cu risc și vâstnicii să fie investigați pentru disfuncție renală folosind teste de laborator.

Au fost raportate cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociată cu folosirea substanțelor de contrast pe bază de gadolinium la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică (RFG < 30 ml/minut/1,73 m²). Pacienții cu transplant hepatic prezintă un risc deosebit, deoarece incidența insuficienței renale acute este mare în acest grup. Deoarece există posibilitatea ca FSN să apară în cazul utilizării ProHance, acesta trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și doar dacă informația diagnostică este esențială și nu poate fi obținută prin IRM fără substanță de contrast.

Hemodializa la scurt timp după administrarea de ProHance poate fi utilă pentru eliminarea ProHance din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei pentru prevenirea NSF la pacienții care nu sunt deja în curs de hemodializă.

Nou-născuți și sugari

Din cauza funcției renale imature la nou-născuții cu vârsta până la 4 săptămâni și a sugariilor cu vârsta până la 1 an, ProHance trebuie utilizat la acești pacienți doar după o evaluare atentă.

Vârstnici

Clearance-ul renal al gadoteridolului poate fi scăzut la vârstnici, este deosebit de importantă evaluarea pacienților cu vârsta de 65 de ani sau mai mare pentru a evidenția o eventuală disfuncție.

Afecțiuni ale sistemului nervos central

La pacienții care suferă de epilepsie sau leziuni cerebrale, probabilitatea de apariție a convulsiilor în timpul examinării poate fi crescut. Sunt necesare precauții la examinarea acestor pacienți (de exemplu, monitorizarea pacientului) și acces la echipament și medicamente pentru tratamentul rapid al eventualelor convulsii.

Excipienți cu efecte de menționat

Acest medicament conține sodiu. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, poate fi considerat practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Combinații la care trebuie procedat cu atenție

Beta-blocantele, substanțele vasoactive, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor de angiotensină: Aceste medicamente duc la scăderea eficacității mecanismului cardiovascular de compensare a tulburărilor tensiunii arteriale, medicul trebuie informat înainte de injectarea complexului de gadoliniu și trebuie să aibă acces la resurse de susținere a funcțiilor vitale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind administrarea de gadoteridol la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au arătat efecte nocive, directe sau indirecte asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). ProHance nu trebuie utilizat la femeile gravide; numai examinările absolut necesare trebuie efectuate în timpul sarcinii, când beneficiul probabil depășește în mod clar riscul pentru mamă și făt.

Alăptarea

Substanțele de contrast care conțin gadoliniu sunt excretate în laptele matern în cantități foarte mici (vezi pct. 5.3). La doze clinice, nu se anticipează nici reacție la sugari, datorită dozei mici excretate în laptele matern și a absorbției intestinale reduse. Continuarea alăptării pe o perioadă de 24 de ore după administrare sau oprirea administrării de ProHance sunt la discreția medicului și a mamei care alăptează.

Fertilitate

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității în timpul studiului de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bazat pe datele farmacocinetice și farmacodinamice, nicio influență sau o influență neglijabilă sunt de așteptat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice realizate pe un număr de 2827 de pacienți, 6,3% din aceștia au prezentat reacții adverse asociate cu administrarea de ProHance.

Reacțiile adverse asociate cu ProHance sunt în general ușoare spre moderate ca intensitate, și tranzitorii.

Reacțiile adverse cel mai des întâlnite la administrarea de ProHance, de la lansarea acestuia pe piață au fost reprezentate de greață.

În timpul reacțiilor de hipersensibilitate, cel mai des întâlnite reacții au fost la nivelul pielii, care pot fi localizate, extinse sau generalizate. Aceste reacții apar în general imediat (în timpul injectării sau în ora următoare acesteia) sau în unele cazuri întârziate (o oră până la câteva zile după injectare).

Reacțiile imediate la nivelul pielii implică una sau mai multe reacții, cu debut concomitent sau succesiv, în mod uzual implicând reacții la nivelul pielii, reacții respiratorii și/sau cardiovasculare, fiecare dintre ele putând fi un semn al debutului unei stări de șoc, care conduce foarte rar la deces.

Cazuri izolate de fibroză sistemică nefrogenă (FNS) au fost raportate în cazul ProHance la pacienții la care au fost administrate concomitent alte substanțe de contrast care conțineau gadoliniu (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
	Categorie de frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare: reacție anafilactică*
Tulburări psihice	Rare: anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente: cefalee, amețeli, parestezie, disgeuzie Rare: convulsii, coordonare anormală, deficit mental Cu frecvență necunoscută: comă, reacție vasovagală**, pierderea cunoștinței
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: secreție lacrimală crescută
Tulburări acustice și vestibulare	Rare: tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente: ritm cardiac crescut Rare: tulburări de ritm sinusal Cu frecvență necunoscută: stop cardiac
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare: laringospasm, dispnee, tuse, rinită, apnee, stridor Cu frecvență necunoscută: stop respirator, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: greață Mai puțin frecvente: vărsături, xerostomie Rare: diaree, durere abdominală, edem al limbii, prurit oral, gingivită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: prurit, urticaria, erupție cutanate tranzitorie Rare: edem al feței Cu frecvență necunoscută: FSN, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare: rigiditate musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută: insuficiență renală acută***

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
	Categorie de frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: durere la nivelul locului de injectare, reacție la nivelul locului de injectare (inclusiv datorită extravazării medicamentului), astenie Rare: febră, durere toracică

*Reacții anafilactice

La fel ca în cazul altor chelați de gadoliniu, au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoidice/de hipersensibilitate și în cazul ProHance. Aceste reacții se manifestă în diferite grade de severitate, incluzând șocul anafilactic și decesul. Implică unul sau mai multe sisteme ale corpului, cel mai adesea sistemul respirator, cardiovascular și/sau cutanat și al mucoaselor. Simptomele raportate frecvent includ senzație de constricție a gâtului, iritație a gâtului, dispnee, disconfort toracic, senzație de căldură, disfație, senzație de arsură, edem al faringelui sau al laringelui și hipotensiune arterială.

**Reacții vasovagale

Reacții vasovagale, în cazuri rare conducând la sincopă vasovagală, au fost raportate în timpul sau imediat după administrarea de ProHance. Tulburarea este adesea legată de stres emoțional sau stimuli dureroși/neplăcuți (de exemplu, înțepătura pentru administrarea IV). Simptomele observate frecvent includ greață, amețeală și diaforeză.

În cazurile severe în care există posibilitatea apariției sincopei, pacienții prezintă paloare și diaforeză cu stare alterată de cunoștință și bradicardie. Suplimentar, pacienții pot adesea prezenta aprehensiune, neliniște, slăbiciune și hipersecreție salivară. Recunoașterea corectă a acestei reacții și diagnosticul diferențial cu o reacție de hipersensibilitate este esențială pentru a putea aplica măsurile terapeutice adecvate pentru a reduce stimularea vagală.

***Insuficiență renală acută

Cazuri de insuficiență renală acută au fost raportate la pacienții cu insuficiență renală severă preexistentă.

Copii și adolescenți

Frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, datele provin dintr-un singur studiu pediatric care a inclus 103 copii între 6 luni și 20 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

În cazul unei doze foarte mari, pierderile de apă și electroliți trebuie compensate prin rehidratare adecvată. Funcția renală trebuie monitorizată pentru cel puțin 3 zile.

ProHance poate fi eliminat din corp prin hemodializă. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat că hemodializa este o terapie adecvată pentru prevenirea fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanță de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică, codul ATC: V08CA04

Gadoteridolul este o substanță de contrast paramagnetică, non-ionică utilizată în imagistica prin rezonanță magnetică.

Gadoteridolul, plasat într-un câmp magnetic, reduce timpul de relaxare longitudinal al regiunilor țintă. La dozele recomandate, acest efect este în mod deosebit sensibil la imagini ponderate în timpul de relaxare T1.

- osmolaritate: 630 mOsm/kg
- vâscozitate la 20 °C: 2 mPa-S

Sistem nervos central

ProHance a fost evaluat în trei studii clinice la un total de 562 adulți (298 bărbați, 264 femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 87 de ani, care au avut o indicație pentru IRM de patologie intracraniană sau spinală. Toți pacienții au primit o singură doză intravenoasă de ProHance de 0,1 mmol/kg. Creșterea contrastului a fost observată în toate studiile pentru cel puțin 70% dintre pacienții cu patologie cerebrală și pentru cel puțin 57% cu patologia spinală. Informații suplimentare prin injectare de substanță de contrast, au fost obținute pentru 43% până la 76% dintre pacienții cu tumori cerebrale sau la nivel vertebral. Diagnosticările au fost modificate de la imagini pre-contrast la imagini postcontrast în 54% -84% din cazurile de afecțiuni cerebrale și de la 33% la 76% pentru patologia coloanei vertebrale.

Un studiu a fost realizat pentru a evalua eficacitatea dozei mari (0,3 mmol/kg administrat ca două injecții cumulative de 0,1 mmol/kg + 0,2 mmol/kg) ProHance în imagistica MR a metastazelor cerebrale la 67 de pacienți. Atât valorile imaginilor detectabile, cât și cele nedetectabile ale imaginilor au confirmat un număr semnificativ mai mare de leziuni metastatice detectate la o doză de 0,3 mmol/kg, comparativ cu doza de 0,1 mmol/kg. Au fost obținute informații suplimentare privind diagnosticul în ceea ce privește numărul de leziuni, îmbunătățirea vizualizării leziunilor și o mai bună definire a limitelor leziunii cu 0,3 mmol/kg în 64% până la 78% din cazuri, în funcție de medicul imagist.

ProHance a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu clinic pe 103 copii (54 de băieți și 49 de fete) cu vârsta cuprinsă între 2 și 20 de ani, care au avut o indicație pentru RMN la nivel cerebral sau al coloanei vertebrale. ProHance a fost administrat într-o singură doză de 0,1 mmol/kg. Îmbunătățirea RMN a fost observată la aproximativ 60% din scanări, iar informații suplimentare privind diagnosticul au fost obținute în 30-95% din scanări.

Cap și gât

ProHance a fost evaluat la o doză de 0,10 mmol/kg în două studii de interpretare, în orb, într-un total de 133 adulți (74 bărbați, 59 femei) cu vârsta cuprinsă între 19 și 76 de ani care au prezentat o indicație pentru RMN extracranian sau extraspinal. În aproximativ 75-82% din scanări s-a evidențiat o creștere a contrastului. În 45-48% dintre scanările cu soluția de contrast injectată au fost furnizate informații suplimentare privind diagnosticul.

Patologia bolilor musculo-scheletice și ale țesuturilor moi

Un studiu a fost efectuat pe 174 de pacienți (107 bărbați, 66 femei, 1 lipsă) cu vârsta cuprinsă între 11 și 83 de ani, suspecți de patologie musculo-scheletică sau de țesuturi moi (tumori primare sau secundare și boli inflamatorii non-acute). Pentru analiza eficacității imagistice, 137 pacienți au fost expuși la 0,10 mmol/kg,

iar 56 pacienți au fost expuși la 0,30 mmol/kg (în principal tumori primare sau secundare, poliartrită reumatoidă și boală inflamatorie non-acute). Rezultatele indică faptul că imagistica statică și dinamică la o doză de 0,10 sau 0,30 mmol/kg oferă informații suplimentare privind diagnosticul la un număr semnificativ de pacienți, comparativ cu imaginile pre-doză cuprinse între 16% și 82% pentru imagistica statică și 11% până la 95% pentru imaginile dinamice (toți “medicii imagiști”).

Ficat

ProHance a fost evaluat într-un studiu cu 201 de pacienți adulți (102 bărbați și 91 femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 91 de ani suspecți de a avea patologie hepatică focală. Evaluările neclare ale medicilor imagiști au indicat imagini post-doză care furnizează informații suplimentare privind diagnosticul, în 31% până la 68% dintre cazuri în comparație cu imaginile pre-doză. Diagnosticul a fost modificat prin injectare de soluție de contrast pentru 35% până la 78% din cazuri.

Sân

ProHance a fost evaluat în două studii clinice la 327 de pacienți de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani și cu suspiciune de patologie de sân. Evaluările neclare ale medicilor imagiști ale imaginilor la 0,10 mmol/kg (111 pacienți), 0,20 mmol/kg (109 pacienți) și 0,30 mmol/kg (107 pacienți) arată că ProHance la toate dozele a adus o creștere a contrastului patologiei mamare la 70% din cazuri și au furnizat informații suplimentare obținute în proporție de 57% până la 100% dintre pacienți (la toți medicii imagiști, din cele 2 studii, care au evaluat „în orb”).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Modelarea farmacocineticii umane a fost bine descrisă folosind un model biexponențial de dezintegrare. Gadoteridolul este eliminat rapid din plasmă și este eliminat în urină.

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza concentrației de medicament sistemice folosind date de la 79 subiecți (51 de voluntari adulți incluzând 24 cu funcție renală afectată și 28 de pacienți pediatrici) în vârstă de 5 până la 73 ani după administrarea intravenoasă de gadoteridol. Modelul de simulare a arătat că cinetica gadolinului până la vârsta de 2 ani poate fi descrisă printr-un model cu două compartimente cu coeficienți alometrici standard și un efect covariat al clearance-ului creatininei (reflectând rata de filtrare glomerulară) asupra clearance-ului gadolinium. Valorile parametrilor farmacocinetici (raportate la greutatea corporală a adulților) au fost în concordanță cu fiziologia presupusă a se baza la distribuția și eliminarea ProHance.

Distribuție

Volumul de distribuție absolută (L) a fost mai mic pentru subiecții mai tineri, dar acest efect a fost în mare parte compensat prin normalizarea volumului pe kg de greutate corporală. Spre deosebire de clearance-ul normalizat, volumul de distribuție normalizat nu s-a schimbat foarte mult odată cu vârsta, valorile pediatrice fiind în limita a 15% din valorile adulților cu insuficiență renală. Valorile volumului de distribuție a plasmei pentru adulții cu insuficiență renală din setul de date combinat au fost de 205 ± 25 ml/kg. Timpul de înjumătățire (alfa) pentru adulții cu insuficiență renală a fost de $0,235 \pm 0,119$ ore. Subiecții mai tineri au fost asociați cu un timp de înjumătățire mai mic, cu vârste cuprinse între 2-6 ani și între 6 și 12 ani, fiind de 60%, respectiv 78%, pentru valorile adulților cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (beta) pentru adulții cu insuficiență renală a fost de $2,00 \pm 0,437$ ore. Subiecții mai tineri au fost asociați cu un timp de înjumătățire mai scăzut, cu vârste cuprinse între 2 și 6 ani și cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani fiind de 66% din valorile adulților.

Eliminare

Valorile clearance-ului plasmatic pentru adulții cu insuficiență renală au fost de $1,38 \pm 0,03$ ml/minut/kg. Subiecții mai tineri au fost asociați cu valori normale mai ridicate ale clearance-ului, cu vârste de 2-6 ani și cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani fiind de 169%, respectiv 166% din valorile adulților non-renali. O abordare de simulare a fost utilizată pentru a evalua consecințele utilizării unui regim de administrare a unei

doze de 1 mmol pe kg la copii mai mici și la nou-născuți. A existat o tendință pentru grupurile mai tinere de vârstă să aibă concentrații mai mici decât valoarea medie pentru adulți. Timpii de înjumătățire alfa s-au scăzut progresiv odată cu vârsta, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică beta a fost cel mai scăzut pentru subiecții de aproape doi ani. Cel mai scăzut timp de înjumătățire plasmatică alfa a fost de 25,5% (masculin) și 26,1% (feminin) pentru valorile pentru adulți cu insuficiență renală pentru subiecții de la 0 la 1 lună. Cel mai scăzut timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 78,0 și 78,5% din valorile pentru adulți cu insuficiență renală la subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 24 de luni. Utilizarea dozării bazate pe greutate pentru ProHance la subiecții pediatrici sub 2 ani oferă valori similare sau mai mici față de valorile ASC și C_{max} cu cele raportate la adulți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani, susținând că nu este necesară ajustarea dozei pentru această populație pediatrică.

Excreția medie cumulativă urinară a fost redusă ca o funcție a insuficienței renale și a reprezentat $85,8\% \pm 13,4$ din doza injectată la 7 zile după administrare, comparativ cu cea a subiecților normali ($94,4 \pm 4,8\%$ din doza injectată în 24 de ore).

În timpul hemodializei, rata de clearance a gadoteridolului a fost comparabilă cu cea a creatininei și azotului de uree din sânge (BUN). Aproximativ 72% din doza injectată a fost eliminată din sânge după prima sesiune de dializă, 91% după a doua și 98% după cea de-a treia.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu doză unică la șoarece și șobolan au arătat că doza maximă neletală a fost de 7 mmol/kg și respectiv 10 mmol/kg (mai mult de 20 și de 30 de ori doza clinică maximă de 0,3 mmol/kg).

Unele modificări vacuolative ale epiteliului cortical renal, reversibile după întreruperea tratamentului, au fost observate atât la șobolan cât și la câine în studiile de 28 de zile, în doze mai mari de 0,3 mmol/kg și, respectiv, 1 mmol/kg.

ProHance nu a prezentat efecte genotoxice într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*.

Întrucât ProHance se administrează în doză unică și nu are nici un potențial genotoxic, nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea.

Studiul de fertilitate a fost efectuat la șobolan SD folosind injectarea ProHance la doze maxime de doză de 6 mmol/kg/zi. Nu a fost demonstrat niciun efect asupra funcției de reproducere după administrarea ProHance.

ProHance nu a exercitat efecte nedorite asupra dezvoltării embrionare sau fetale, la doze zilnice la iepure de cel puțin 60 de ori și la șobolan de cel puțin 100 ori doza recomandată la om de 0,1 mmol/kg.

Nu s-a demonstrat potențialul de a provoca iritații locale după administrarea intra-arterială.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Calteridol de calciu.

Trometamol.

Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra sub temperaturi de 30°C în ambalajul original protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane a 5, 10, 15, 20 și 50 ml, compuse (sticlă de tip I, cu dop din cauciuc butilic gri și capsă detașabilă din aluminiu). Cutie conținând 1 flacon (doză unică).

Flacoane a 15, 20 și 50 ml (sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și capac de aluminiu cu dispozitive de administrare (seringi pentru injector automat, linie venoasă, vârfuri și cateter de siguranță 20 G). Cutie conținând 1 flacon (doză unică) cu set de administrare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eticheta detașabilă de localizare aflată pe flacon ar trebui lipită pe fișa pacientului pentru a permite informarea exactă despre substanța de contrast cu gadoliniu utilizată. Doza administrată trebuie de asemenea înregistrată. În cazul fișelor de pacient electronice, numele medicamentului, seria și doza trebuie înregistrate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Flacoanele utilizate trebuie distruse în conformitate cu procedurile standard aplicabile mediilor de contrast imagistice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco Imaging s.p.a.
Via Egidio Folli 50
20134 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15558/2024/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2019
Data ultimei reautorizări: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MultiHance 529 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține: acid gadobenic 334 mg (0,5 M) sub formă de sare de dimeglumină (gadobenat de dimeglumină 529 mg=acid gadobenic 334 mg + meglumin 195 mg).

5 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 1670 mg (2,5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 2645 mg = acid gadobenic 1670 mg + meglumin 975 mg]

10 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 3340 mg (5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 5290 mg = acid gadobenic 3340 mg + meglumin 1950 mg]

15 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 5010 mg (7,5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 7935 = acid gadobenic 5010 mg + meglumin 2925 mg]

20 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 6680 mg (10 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 10580 mg = acid gadobenic 6680 mg + meglumin 3900 mg]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă limpede, incoloră sau de culoare slab gălbuie, disponibilă în flacon din sticlă incoloră.

Osmolalitate la 37°C: 1,97 osmol/kg

Vâscozitate la 37°C: 5,3 mPa.s

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat doar în scop diagnostic.

MultiHance este o substanță de contrast paramagnetică, utilizată pentru examinarea în scop diagnostic prin Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) a ficatului la adulți și copii (cu vârstă peste 2 ani).

Multihance trebuie utilizat numai atunci când informațiile cu rol diagnostic sunt esențiale și nu sunt disponibile prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast, și atunci când este necesară imagistica cu fază întârziată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de acid gadobenic la pacienții adulți și la copii este de 0,05 mmol/kg greutate corporală (0,1 ml/kg din soluția 0,5 M). Trebuie utilizată cea mai scăzută doză care furnizează un contrast suficient în scop diagnostic. Doza trebuie calculată pe baza greutății corporale a pacientului și trebuie să nu depășească doza recomandată per kilogram de greutate corporală detaliată la acest pct.

Dacă este necesar, injecția poate fi repetată la pacienții cu funcție renală normală.

Mod de administrare

Soluția injectabilă MultiHance trebuie extrasă din flacon în seringă imediat înainte de utilizare și nu trebuie diluată. Orice medicament rămas neutilizat trebuie aruncat și nu trebuie utilizat pentru alte examinări IRM.

Pentru a reduce la minim eventualele riscuri ale administrării paravenoase este important ca investigatorul să se asigure înainte de administrare de poziționarea corectă a acului/cateterului în venă. Medicamentul trebuie administrat intravenos în bolus sau prin injectare lentă (10 ml/min). A se vedea tabelul privind captarea imaginilor după utilizarea substanței de contrast.

Injectarea trebuie urmată de o spălare cu soluție salină 9mg/ml (0.9%)

Angiografia prin rezonanță magnetică: medicamentul trebuie administrat intravenos în bolus, manual sau prin intermediul unui sistem injector automat.

Captarea imaginilor după utilizarea substanței de contrast

<u>Ficat</u>	<u>Imagini dinamice:</u>	<u>Imediat după injectarea în bolus.</u>
	<u>Imagini întârziate:</u>	Între 40 și 120 minute după injectare, în funcție de necesarul imagistic individual.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Administrarea MultiHance trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă ($FRG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și la pacienții în perioada perioperatorie a unui transplant de ficat excepție făcând cazurile când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu se pot obține fără IRM. (vezi pct. 4.4).

Dacă administrarea MultiHance nu poate fi evitată, doza nu trebuie să depășească 0,05 mmol/kg corp. Din cauza lipsei de informații referitoare la administrarea repetată, MultiHance nu trebuie administrat la intervale mai mici de 7 zile.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică deoarece insuficiența hepatică are efect minim asupra farmacocineticii Multihance.

Persoane în vârstă (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Nu este necesară ajustarea dozelor. Trebuie avute în vedere precauții pentru persoanele în vârstă (vezi pct. 4.4)

Populație pediatrică

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor

Nu se recomandă utilizarea Multihance la copii sub 2 ani.

4.3 Contraindicații

MultiHance este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la oricare dintre substanțele conținute. MultiHance nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de alergie sau reacții adverse la alți compuși chelați de gadolinium.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie ținuti sub observație strictă 15 minute după examinare, deoarece majoritatea reacțiilor adverse severe apar în acest interval de timp. Pacienții trebuie să rămână în spital aproximativ 1 oră după efectuarea examinării.

Măsurile de siguranță care trebuie luate în cazul administrării de MultiHance sunt aceleași ca pentru orice altă investigație prin IRM, de exemplu excluderea pacienților care au implantate obiecte feromagnetice, cum sunt pacemakere sau clips-uri vasculare feromagnetice.

Se recomandă prudență la pacienții cu boli cardiovasculare.

Posibilitatea de apariție a convulsiilor în timpul examinării poate fi crescută la pacienții care suferă de epilepsie sau care prezintă leziuni cerebrale. Sunt necesare măsuri de precauție suplimentare în timpul examinării acestor pacienți (de exemplu, monitorizarea pacienților), având la dispoziție echipament medical și medicamentele recomandate în tratamentul de urgență al convulsiilor, dacă acestea apar.

După administrarea MultiHance, gadoliniu poate fi reținut la nivelul creierului și la nivelul altor țesuturi din organism (oase, ficat, rinichi, piele) și poate determina creșteri dependente de doză ale intensității semnalului ponderat T1 la nivelul creierului, în special la nivelul nucleului dentat, al globus pallidus și al talamusului. Nu se cunosc consecințele clinice. Avantajele posibile în materie de diagnostic la utilizarea MultiHance la pacienții la care sunt necesare scanări repetate trebuie puse în balanță cu potențialul de depunere al gadoliniului la nivelul creierului și al altor țesuturi.

Reacții de hipersensibilitate

La fel ca pentru alți compuși chelați de gadoliniu, întotdeauna trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice severe, care pun în pericol viața sau letale ori reacții anafilactoidice care afectează unul sau mai multe aparate/sisteme ale organismului, în special pe cel respirator, cardiovascular ori pielea/mucoasele, în special la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau alte afecțiuni alergice.

Înainte de administrarea MultiHance trebuie asigurată disponibilitatea personalului medical specializat și medicamentele recomandate în tratamentul de urgență al reacțiilor de hipersensibilitate.

În timpul depozitării pot fi eliberate de către substanța activă - gadobenat de dimeglumină- cantități ne semnificative de alcool benzilic (<0,2%). Cu toate acestea, MultiHance nu trebuie administrat la pacienții cu sensibilitate cunoscută la alcoolul benzilic.

La fel ca pentru alți compuși chelați de gadoliniu, o altă investigație IRM cu contrast îmbunătățit nu trebuie efectuată decât după minim 7 ore de la investigația anterioară, pentru a permite eliminarea substanței de contrast din organism.

Este necesară precauția pentru a evita extravazarea locală în timpul administrării intravenoase a MultiHance. Dacă apar reacțiile locale datorate extravazării, acestea vor fi evaluate și tratate corespunzător (a se vedea cap. 4.8 Efecte adverse).

Insuficiență renală

Înainte de administrarea MultiHance, se recomandă investigarea funcției renale prin teste de laborator.

La pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m²) au fost raportate cazuri de fibroză sistemică de etiologie nefrogenă, asociată cu utilizarea unor substanțe de contrast care conțin gadobenat de dimeglumină. Pacienții cu transplant de ficat prezintă un risc particular deoarece incidența apariției insuficienței renale acute este crescută la acest grup de pacienți. Deoarece există posibilitatea de apariție a fibrozei sistemice de etiologie nefrogenă, determinată de utilizarea MultiHance, administrarea acestui medicament trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă și în perioada preoperatorie unui transplant hepatic, cu excepția cazului în care informațiile diagnostice furnizate de această tehnică sunt considerate esențiale și nu pot fi obținute prin alte metode.

Efectuarea unei ședințe de hemodializă la scurt timp după administrarea de MultiHance poate fi utilă pentru eliminarea MultiHance din organism. Nu există date care să susțină inițierea hemodializei pentru a preveni sau trata fibroza sistemică de etiologie nefrogenă la pacienții care nu efectuează deja ședințe de hemodializă.

Vârstnici

Deoarece clearance-ul gadobenatului de dimeglumină poate fi afectat de vârstă, este deosebit de important ca pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult să fie investigați pentru evidențierea unei disfuncții renale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

Nu au fost semnalate interacțiuni cu alte medicamente pe parcursul experienței clinice cu MultiHance.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea gadobenatului de dimeglumină la gravide. Studiile la animale au pus în evidență toxicitate asupra funcției de reproducere la doze repetate (vezi pct 5.3). MultiHance nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care condițiile clinice ale femeii necesită acest lucru.

Alăptarea

Agenții de contrast conținând gadolinium sunt excretați în laptele matern în cantități foarte mici (vezi pct. 5.3). La doze clinice, nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului ca urmare a cantității mici excretate în lapte și absorbției scăzute în intestin. Având în vedere că relevanța clinică a acestei informații nu este cunoscută, alăptarea trebuie întreruptă înaintea administrării de MultiHance și cel puțin 24 ore după administrare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilului farmacocinetic și farmacodinamic, MultiHance nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul studiilor clinice efectuate la dezvoltarea Multihance.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Studii clinice			Supraveghere post-marketing
	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Frecvență necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice/anafilactice, Reacții de hipersensibilitate	Șoc anafilactic
Infecții și infestări		nazofaringite		
Tulburări ale sistemului nervos central	cefalee	Parestezie, ameteți, disgeuzie	Hiperestezie, convulsii, sincope, tremor, parosmie, hipoestezie,	Pierderea cunoștinței
Tulburări oculare			disfuncții ale vederii	Conjunctivite
Tulburări cardiace		Tahicardie, fibrilație atrială, bloc atrioventricular de grad 1,	Aritmii, ischemie miocardică, bradicardie	Stop cardiac, Sindrom Kounis ***, cianoză
Tulburări vasculare		Hipertensiune, Hipotensiune vasodilatație		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		rinite	Edem pulmonar, Dispnee, laringospasm, weezing, rinite, tuse	Insuficiență respiratorie, edem laringian, hipoxie, bronhospasm,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Studii clinice			Supraveghere post-marketing
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută**
Tulburări gastro-intestinale	greață	Diaree, vărsături, gură uscată,	Hipersecreție salivară, dureri abdominale incontință fecală,	Edem oral
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, mâncărimi inclusiv mâncărimi eritematoase, mâncărimi maculare și maculo-papulare, prurit,	Edem facial, transpirații	angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgii, mialgii	mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		pirexie, senzație de căldură. Reacții la locul injectării inclusiv durere la locul injectării, inflamații, senzație de arsură, senzație de rece, discomfort, eritem, parestezie și prurit	Dureri la nivelul pieptului, Astenie, extravazare la locul injectării, frisoane	Transpirații la locul injectării, bășici la locul injectării
Investigații diagnostice		Anormalități la nivelul electrocardiografei*, Creșterea bilirubinei sanguine, creșterea transaminazelor serice, a gamma-glutamil transferazei, și creatininei.	Scăderea albuminei sanguine, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea nivelului de fier în sânge, creșterea dehisrogenazei lactice	

* Anormalitățile la nivelul electrocardiografei includ creșterea QT, scurtarea QT, inversia parametrului (segmentului) T al electrocardiografei, prelungirea PR, prelungirea complexului QRS

** deoarece reacțiile nu au fost observate în timpul studiilor clinice cu 5712 subiecți, estimarea cea mai bună ar fi că sunt rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1000$).

Cea mai apropiată descriere MedDRA (versiunea 16.1) de termeni este utilizată pentru a descrie anumite reacții și simptomele acestora.

*** Sindrom coronarian acut alergic

Rezultatele testelor de laborator au apărut mai ales la pacienții cu dovezi de insuficiență hepatică preexistentă sau cu boli metabolice în antecedente.

Majoritatea acestor evenimente au fost moderate, tranzitorii și s-au remis spontan după încetarea administrării, fără efecte reziduale. Nu a fost pusă în evidență o corelație între reacțiile adverse apărute și vârstă, sex sau doza administrată.

La fel ca alți chelați gadolinici, au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide/hipersensibilitate. Aceste reacții s-au manifestat cu diverse grade de severitate până la șoc anafilactic și deces și a implicat mai multe sisteme corporale, mai ales respirator, cardiovascular, și/sau sistemul muco-cutanat.

La pacienți cu convulsii în istoric, tumori cerebrale sau metastaze, sau alte tulburări cerebrale, convulsiile au fost raportate după administrarea Multihance (a se vedea cap. 4.4 Atenționări și precauții speciale).

S-au raportat următoarele reacții la locul de administrare, datorate extravazării substanței de contrast: durere locală sau senzație de arsură, edem, apariția de vezicule și, în cazuri rare, necroza, atunci când inflamația locală este severă. A fost raportată, de asemenea, tromboflebita localizată (a se vedea cap. 4.4 Atenționări și precauții speciale).

S-au raportat cazuri izolate de fibroză sistemică de etiologie nefrogenă determinată de utilizarea MultiHance la pacienții la care se administraseră concomitent alte substanțe de contrast care conțin gadolinium (vezi pct. 4.4).

Populație pediatrică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	
	Studii clinice	
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Tulburări ale sistemului nervos central		Amețeli
Tulburări oculare		Durere oculară, edem ocular
Tulburări vasculare		Senzația de arsură
Tulburări gastro intestinale	Stări de vomă	Dureri abdominale
Afecțiuni ale pielii și țesuturilor subcutanate		Mâncărimi, transpirație excesivă.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Dureri la nivelul pieptului, durere la locul injectării, pirexie

Reacțiile adverse raportate printre pacienții pediatrici tratați cu Multihance în timpul studiilor clinice și cele relatate în format tabular mai sus, nu au fost grave. Reacțiile adverse identificate în timpul studiilor post marketing au indicat că nivelul de siguranță al Multihance este similar la copii și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Ca urmare, semnele și simptomele supradozajului nu au fost stabilite. S-au administrat doze mai mari de 0,4 mmol/kg la voluntari sănătoși, fără a fi semnalate evenimente adverse grave. Cu toate acestea, nu trebuie să se administreze doze mai mari decât cele recomandate.

În eventualitatea supradozajului, pacientul trebuie ținut sub observație strictă și trebuie administrat tratament simptomatic.

MultiHance poate fi îndepărtat prin dializă. Totuși, nu există date care să susțină inițierea hemodializei pentru a preveni sau trata fibroza sistemică de etiologie nefrogenă (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast pentru IRM, medii de contrast paramagnetice, codul ATC: V08CA08

Mecanism de acțiune și efectele farmacodinamice

Gadolinium chelat, gadobenatul de dimeglumină, scurtează timpul de relaxare longitudinal (T_1) și mai puțin pe cel transversal (T_2) al țesutului protonat.

Relaxivitățile gadobenatului de dimeglumină în soluție apoasă sunt $r_1=4,39 \text{ mM}^{-1}\text{s}$ și $r_2=5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}$ la 20 MHz.

Gadobenatul de dimeglumină prezintă o creștere a relaxivității pornind de la soluții apoase la soluții conținând proteine plasmatică și, astfel, valorile r_1 și r_2 în plasma umană au fost 9,7, respectiv 12,5.

Siguranță și eficacitate clinică

În examinarea ficatului, MultiHance poate detecta leziuni nevizualizate la examinarea IRM fără îmbunătățire a contrastului, la pacienții cu neoplasm hepatocelular diagnosticat sau suspectat sau la cei cu metastaze. Natura leziunilor vizualizate după îmbunătățirea contrastului cu MultiHance nu a fost verificată prin investigații anatomopatologice.

În plus, când a fost evaluat efectul asupra schemei de tratament, vizualizarea leziunilor prin îmbunătățirea contrastului nu a fost asociată întotdeauna cu o modificare a abordării terapeutice.

La nivel hepatic, MultiHance furnizează un semnal puternic și persistent al parenchimului normal pe imagine întârziată- T_1 . Semnalul cu intensitate sporită persistă la un nivel ridicat pentru cel puțin 2 ore după administrarea dozelor de 0,05 sau de 0,10 mmol/kg. Contrastul între leziunile hepatice localizate și parenchimul normal este observat aproape imediat după injectarea în bolus (după 2-3 minute) pe imagine întârziată dinamică- T_1 . Contrastul tinde să descrească ca urmare a acumulării în leziunea nespecifică. În orice caz, eliminarea progresivă a MultiHance din leziuni și persistența unei intensități mărite a semnalului în parenchimul normal sunt considerate că determină o mărire a gradului de detectare a leziunilor și o scădere a pragului de detectare la locul leziunii între 40-120 minute după administrarea de MultiHance.

Datele furnizate de studiile de fază II și fază III efectuate la pacienții cu neoplasm hepatic evidențiază faptul că MultiHance îmbunătățește scanarea IMR, având o sensibilitate medie de 95% și o specificitate medie de 80% în detectarea neoplasmului hepatic sau metastazelor la pacienții cu grad înalt de suspiciune a acestor afecțiuni, comparativ cu alte modalități de investigație imagistică (de exemplu ultrasonografie intraoperativă, tomografie angioportografică, CTAP sau tomografie după injectare intraarterială de ulei iodat).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Modelul farmacocinetic la om a fost foarte bine descris utilizând un model biexponențial de regresie.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție și eliminare se situează între 0,085-0,117 ore, respectiv 1,17-1,68 ore.

Volumul total de distribuție situat între 0,170-0,248 l/kg arată că acest medicament este distribuit în plasmă și spațiul extracelular.

Ionul gadobenat este rapid îndepărtat din plasmă și este eliminat în majoritate prin urină și o mică cantitate prin bilă. Clearance-ul total plasmatic cuprins între 0,098-0,133 l/oră și kg și clearance-ul renal cuprins între 0,082-0,104 l/oră și kg arată că acest medicament este eliminat preponderent prin filtrare glomerulară. Concentrația plasmatică și valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) arată o dependență liniară cu doza administrată, semnificativă statistic.

Ionul gadobenat este excretat ca atare prin urină, în cantități corespunzând la 78%-94% din doza injectată după 24 ore. 2-4% din doză este regasită în fecale.

Lezarea barierei hematoencefalice sau o vascularizație anormală permit pătrunderea ionului gadobenat la nivelul leziunii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Experimentele la animale au relevat o toleranță locală redusă la MultiHance, în special în cazul administrării accidentale paravenoase, când au apărut reacții locale severe cum sunt necroze și escare.

Toleranța locală în cazul administrării accidentale intraarteriale nu a fost investigată, de aceea este foarte important să se asigure măsuri de siguranță pentru ca acul sau canula să fie introduse corect, într-o venă (vezi 4.2).

Sarcina și alăptarea

Studiile la șobolani după administrarea intravenoasă de doze zilnice de gadobenat de dimeglumină nu au pus în evidență afectarea dezvoltării embrionilor sau fetoșilor. De asemenea, la șobolani, nu s-au semnalat reacții adverse în ceea ce privește dezvoltarea fizică și comportamentală a descendenților. Totuși, după administrări repetate de doze zilnice la iepuri s-au raportat cazuri izolate de modificări scheletice și două cazuri de malformații viscerale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după extragerea în seringă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, prevăzut cu dop elastomeric și capac din Al, a câte 5 ml, 10 ml, 15 ml sau 20 ml soluție injectabilă.

Kit cu dispozitive de administrare: (flacon de 15 și 20 ml, seringă pentru injector automat de rezonanță magnetică (seringă de 65 ml (polietilen tereftalat / policarbonat), seringă 115 ml (policarbonat / polietilenă / polipropilenă / silicon), 2 ace (ABS)), catetere securizate 20 G.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

MultiHance trebuie aspirat în seringă imediat înainte de utilizare și nu trebuie diluat.

Înainte de utilizare trebuie examinat conținutul și sistemul de închidere, pentru a se asigura că acestea sunt intacte iar soluția nu prezintă modificări de culoare și particule în suspensie.

Atunci când Multihance este utilizat împreună cu un sistem injector, tuburile de conectare la pacient și părțile relevante de unică folosință, trebuie eliminate după fiecare examinare a pacientului. Orice instrucțiuni suplimentare de la producător de echipament, trebuie respectate.

Eticheta autocolantă de pe flacoane trebuie lipită în dosarul pacientului pentru a permite înregistrarea exactă a gadoliniumului, agentul de contrast utilizat. Doza utilizată trebuie, de asemenea, să fie înregistrată.

Pentru o singură utilizare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco IMAGING S.p.A.
Via Egidio Folli 50, I-20134 Milano,
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11764/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>