



Vueway®

[gadopiclenol] injection

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vueway 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 485,1 mg di gadopiclenol (equivalenti a 0,5 mmol di gadopiclenol e a 78,6 mg di gadolinio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro

Osmolarità media a 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0-7,8
Viscosità a 20 °C	12,5 mPa s
Viscosità a 37 °C	7,7 mPa s

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Vueway è indicato negli adulti e nei bambini (dalla nascita) per la risonanza magnetica per immagini (RMI) con mezzo di contrasto per migliorare il rilevamento e la visualizzazione di patologie con rottura della barriera emato-encefalica (BEE) e/o vascolarizzazione anomala di:

- cervello, colonna vertebrale e tessuti associati del sistema nervoso centrale (SNC);
 - fegato, reni, pancreas, mammella, polmoni, prostata e apparato muscolo-scheletrico.
- Deve essere utilizzato solo se le informazioni diagnostiche sono necessarie e non disponibili tramite una RMI senza mezzo di contrasto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato solo da operatori sanitari qualificati con esperienza tecnica nell'esecuzione di RMI con gadolinio come mezzo di contrasto.

Posologia

La dose raccomandata di Vueway è di 0,1 mL/kg di peso corporeo (PC) (equivalente a 0,05 mmol/kg di PC) per fornire un contrasto adeguato dal punto di vista diagnostico per tutte le indicazioni.

La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare le dosi raccomandate per kg di peso corporeo contenute in questo paragrafo.

La Tabella 1 sottostante indica il volume da somministrare in base al peso corporeo.

Tabella 1: Volume di Vueway da somministrare per peso corporeo (PC)

PC chilogrammi (kg)	Volume millilitri (mL)	Quantità millimoli (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

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con qualsiasi livello di compromissione renale. Gadopiclenol deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario l'uso di gadopiclenol la dose non deve essere superiore a 0,1 mL/kg peso corporeo (equivalente a 0,05 mmol/kg di peso corporeo). Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di gadopiclenol non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

Compromissione epatica

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica. Si raccomanda cautela, soprattutto nel caso di periodo perioperatorio del trapianto di fegato (vedere sopra "Compromissione renale").

Popolazione pediatrica (dalla nascita)

La dose raccomandata e massima di Vueway è di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) per tutte le indicazioni. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame.

A causa della funzione renale immatura nei neonati fino a 4 settimane di età e nei lattanti fino a 1 anno di età, Vueway deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo attenta valutazione, a una dose non superiore a 0,05 mmol/kg di peso corporeo. Poiché non sono disponibili informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Vueway non devono essere ripetute a meno che l'intervallo tra le somministrazioni non sia di almeno 7 giorni.

Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere impiegato esclusivamente per via endovenosa.

La dose raccomandata viene somministrata per via endovenosa come iniezione in bolo a circa 2 mL/sec, seguita da un flusso di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile tramite iniezione manuale o iniettore elettrico.

La somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Poiché l'esperienza mostra che la maggior parte degli effetti indesiderati si manifesta entro pochi minuti dalla somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione durante e dopo la somministrazione per almeno mezz'ora (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, deve essere utilizzato Vueway in flaconcino con una siringa monouso di un volume adeguato alla quantità da iniettare, per avere una migliore precisione del volume iniettato.

Acquisizione dell'immagine

La risonanza magnetica con mezzo di contrasto può iniziare dopo l'iniezione a seconda delle sequenze di impulsi utilizzate e del protocollo per l'esame. Il potenziamento ottimale del segnale si osserva generalmente durante la fase arteriosa ed entro un periodo di circa 15 minuti dopo l'iniezione. Le sequenze di pesatura (T1) per i tempi di rilassamento longitudinale sono particolarmente adatte per gli esami con mezzo di contrasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il gadopiclenol non deve essere utilizzato per via intratecale. Sono stati segnalati casi gravi, potenzialmente letali e fatali, associati principalmente a reazioni neurologiche (per es., coma, encefalopatia, convulsioni) in seguito all'uso intratecale di mezzi di contrasto a base di gadolinio. Devono essere adottate le abituali misure precauzionali legate alla risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pace-maker, di clip vascolari, pompe per infusione, stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei in metallo presenti nel corpo, in particolare nell'occhio.

Le immagini RMI prodotte con questo medicinale devono essere analizzate e interpretate solo da operatori sanitari addestrati all'interpretazione della RMI con gadolinio come mezzo di contrasto.

Non esistono o esistono limitati dati clinici che indagano le prestazioni di gadopiclenol per la diagnostica per immagini del SNC in pazienti con disturbi infiammatori, infettivi, autoimmuni o demielinizzanti (come la sclerosi multipla), pazienti con infarto acuto o cronico o pazienti con lesioni della colonna vertebrale intramidollare.

Inoltre, non esistono o esistono limitati dati clinici che esaminino le prestazioni di gadopiclenol per la diagnostica per immagini corporea in pazienti con condizioni infiammatorie, infettive e autoimmuni, tra cui pancreatite acuta/cronica, malattia infiammatoria intestinale, malattie infiammatorie della regione della testa e del collo ed endometriosi.

Potenziale ipersensibilità o reazioni anafilattiche

- Come per gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche potenzialmente fatali. Le reazioni di ipersensibilità possono essere di natura allergica (descritte come reazioni anafilattiche in caso di reazioni gravi) o non allergica. Possono verificarsi immediatamente (meno di 60 minuti) dopo l'iniezione o con un ritardo (fino a 7 giorni).

Le reazioni anafilattiche si verificano immediatamente e possono essere letali. Non dipendono dalla dose, possono verificarsi anche dopo la somministrazione della prima dose del prodotto e spesso sono imprevedibili.

- Durante l'esame è necessaria la supervisione da parte di un medico. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere istituita una terapia specifica. È necessario tenere pronto un accesso venoso nel corso di tutto l'esame. Al fine di consentire l'assunzione di contromisure d'emergenza immediate, è necessario tenere a portata di mano i farmaci appropriati (come epinefrina e antistaminici) oltre a un tubo endotracheale e un respiratore.

- Il rischio di reazioni di ipersensibilità può essere maggiore nei pazienti con anamnesi di precedenti reazioni a mezzi di contrasto contenenti gadolinio, asma bronchiale o allergia.

Compromissione renale e fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Prima della somministrazione di gadopiclenol, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con compromissione renale severa acuta o cronica (GFR < 30 mL/min/1,73 m²). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di compromissione renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF con gadopiclenol nei pazienti con compromissione renale severa e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato il medicinale deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di gadopiclenol può essere utile per rimuovere gadopiclenol dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

Anziani

Dato che negli anziani la clearance renale del gadopiclenol può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età. Prestare attenzione durante la somministrazione in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Neonati e lattanti

A causa della funzione renale immatura nei neonati fino a 4 settimane di età e nei lattanti fino a 1 anno di età, Vueway deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo attenta valutazione.

Non sono disponibili dati clinici che indaghino le prestazioni del gadopiclesnolo nei neonati pretermine.

Convulsioni

Come con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessario adottare speciale attenzione ai pazienti con una bassa soglia di convulsioni. Devono essere preventivamente disponibili tutti gli equipaggiamenti e i farmaci necessari per prevenire eventuali convulsioni durante l'esame RMI.

Stravaso

È necessaria cautela durante la somministrazione per evitare un eventuale stravaso. In caso di stravaso, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente. In caso di reazioni locali, la valutazione e il trattamento devono essere effettuati secondo necessità.

Malattia cardiovascolare

Nei pazienti con malattie cardiovascolari severe, gadopiclesnol deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio poiché finora non sono disponibili dati.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 15 mL, vale a dire è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Medicinali concomitanti da prendere in considerazione

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare per i disturbi della pressione arteriosa. Prima dell'iniezione di gadopiclesnol, il medico deve ottenere informazioni sull'assunzione concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio, tra cui il gadopiclesnol, in donne in gravidanza sono limitati. Il gadolinio può attraversare la placenta. Non è noto se l'esposizione al gadolinio sia associata a effetti avversi per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato uno scarso trasferimento placentare e non vi sono indizi di effetti dannosi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda di non utilizzare Vueway durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della paziente non richieda l'utilizzo di gadopiclesnol.

Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in piccole quantità (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di Vueway.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vueway non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolore nel sito di iniezione, cefalea, nausea, sensazione di freddo nel sito di iniezione, affaticamento e diarrea.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 di seguito presenta le reazioni avverse sulla base di studi clinici che hanno incluso 1083 soggetti esposti a gadopiclesnol, in un intervallo compreso tra 0,05 mL/kg PC (equivalente a 0,025 mmol/kg PC) e 0,6 mL/kg PC (equivalente a 0,3 mmol/kg PC). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica (SOC) e alla frequenza secondo le linee guida seguenti: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1 000 a <1/100), rara (da ≥1/10 000 a <1/1 000), molto rara (<1/10 000).

Tabella 2: Reazioni avverse riportate dopo la somministrazione di gadopiclesnol

Classificazione sistemica organica	Frequenza	
	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	-	Ipersensibilità*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia
Patologie gastrointestinali	-	Diarrea, nausea, dolore addominale, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione**	Affaticamento, sensazione di caldo

* Compresse reazioni immediate (dermatite allergica, eritema, dispnea, disfonia, costrizione della gola, irritazione della gola, parestesia orale e vampate) e ritardate (edema periorbitale, gonfiore, eruzione cutanea e prurito).

** "Reazione nel sito di iniezione" comprende i seguenti termini: dolore in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, freddezza in sede di iniezione, calore in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione ed eritema in sede di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Le reazioni immediate comprendono uno o più effetti, che si manifestano contemporaneamente o in sequenza, il più delle volte si tratta di reazioni di natura cutanea, respiratoria, e/o cardiovascolare. Ciascun segno può essere un segnale di allarme di uno shock iniziale e portare molto raramente al decesso. Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF). Sono stati segnalati casi isolati di NSF con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nello studio clinico un totale di 80 pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e 36 pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni hanno ricevuto un'iniezione di gadopiclesnol a una dose di 0,1 mL/kg PC (0,05 mmol/kg PC) in due studi clinici. Rispetto agli adulti, il profilo di sicurezza di gadopiclesnol nella popolazione pediatrica non ha mostrato alcun problema di sicurezza specifico.

In totale, 69 eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) si sono verificati durante e/o dopo la somministrazione di gadopiclesnol, in 33 pazienti su 116 (28,4%). Tra questi TEAE, 2 eventi in 2 pazienti (1,7%), uno di età inferiore a 2 anni e uno di età pari a 9 anni, sono stati considerati correlati al gadopiclesnol (eritema e rash maculopapulare).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato al sito <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose singola massima giornaliera testata nell'uomo è stata di 0,6 mL/kg PC (equivalente a 0,3 mmol/kg PC), che corrisponde a 6 volte la dose raccomandata. Finora non sono stati segnalati segni di intossicazione da sovradosaggio. Gadopiclesnol può essere rimosso mediante emodialisi. Tuttavia, non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto paramagnetici, codice ATC: V08CA12. Gadopiclesnol è un agente paramagnetico per la risonanza magnetica per immagini (RMI).

Meccanismo di azione

L'effetto di potenziamento del contrasto è mediato da gadopiclesnol, che è un complesso macrociclico non ionico del gadolinio, il gruppo attivo che aumenta i tassi di rilassamento dei protoni dell'acqua nelle sue vicinanze all'interno del corpo, determinando un aumento dell'intensità del segnale (luminosità) dei tessuti. Quando viene posto in un campo magnetico (paziente in macchina per RMI), gadopiclesnol accorcia i tempi di rilassamento T1 e T2 nei tessuti mirati. La misura in cui un mezzo di contrasto può influenzare la velocità di rilassamento dell'acqua tissutale (1/T1 o 1/T2) è detta "relattività" (r1 o r2). Grazie alla sua struttura chimica, gadopiclesnol presenta un'elevata relattività in acqua (vedi Tabella 3), perché può scambiare due molecole d'acqua, che sono legate al gadolinio per completare il suo numero di coordinazione in aggiunta ai quattro atomi di azoto e ai tre di ossigeno delle funzioni carbossilate del chelato di gadopiclesnol. Questo spiega perché gadopiclesnol, somministrato a metà dose di gadolinio rispetto ad altri mezzi di contrasto non specifici contenenti gadolinio, può produrre lo stesso effetto di potenziamento del contrasto.

Tabella 3: Relattività a 37 °C per gadopiclesnol

	r ₁ (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹)			r ₂ (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹)		
Campo magnetico	0,47 T	1,5 T	3T	0,47 T	1,5 T	3T
Relattività in acqua	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relattività in mezzo biologico	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Efficacia clinica e sicurezza

Due studi registrativi hanno incluso pazienti adulti sottoposti a RMI con gadopiclesnol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) e RMI con gadobutrol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC). Uno studio (Studio GDX-44-010; PICTURE) ha incluso 256 pazienti che presentavano lesioni del SNC note o altamente sospette con aree focali di compromissione della barriera ematoencefalica (ad es. tumori primari e secondari). La maggior parte dei pazienti (72%) presentava tumori cerebrali, il 20% presentava metastasi cerebrali o della colonna vertebrale e l'8% presentava altre patologie. L'altro studio (Studio GDX-44-011; PROMISE) ha incluso 304 pazienti con anomalie o lesioni note o sospette in altre regioni del corpo (8% nella testa e nel collo, 28% nel torace, 35% nell'addome, 22% nella pelvi e 7% nell'apparato muscolo-scheletrico) entrambi basati sui risultati di una precedente procedura di diagnostica per immagini come TC o RMI. Le patologie più frequenti erano i tumori della mammella (23%) e i tumori del fegato (21%). L'endpoint primario era la valutazione della visualizzazione della lesione, basata su 3 criteri co-primari (delineazione dei margini, morfologia interna e grado di miglioramento del contrasto) da tre lettori in cieco indipendenti, utilizzando una scala su 4 punti. La media dei punteggi per ciascuno dei 3 criteri co-primari di visualizzazione delle lesioni è stata calcolata come la somma dei punteggi, per un massimo di 3 lesioni più rappresentative, divisa per il numero di lesioni.

Entrambi gli studi hanno dimostrato:

- Superiorità della risonanza magnetica combinata non potenziata/potenziata con contrasto (accoppiata) con gadopiclesnol rispetto alla risonanza magnetica non potenziata (Pre) per tutti e 3 i criteri di visualizzazione delle lesioni (p < 0,0001 per tutti e tre i lettori, t-test accoppiati su lesioni corrispondenti).
- Non inferiorità di gadopiclesnol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC)

rispetto al gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC) ($p < 0,0001$ per tutti e tre i lettori, t- test accoppiati su lesioni corrispondenti).

L'analisi aggregata dell'esito primario sui tre lettori e per ogni criterio di visualizzazione della lesione ha dimostrato anche la non inferiorità, in entrambi gli studi, di gadopicienol a 0,05 mmol/kg rispetto al gadobutrolo a 0,1 mmol/kg, come mostrato nella tabella 4 riportata di seguito.

Tabella 4: Visualizzazione della lesione – Letture da remoto – kit di analisi completo

N. pazienti	Media dei minimi quadrati (ES)				IC 95%	valore p
	Gadopiclenol	Gadobutrolo	Differenza	Differenza		
	Differenza					
Studio GDX-44-010 (PICTURE)						
Delineazione dei margini	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Morfologia interna	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Grado di miglioramento del contrasto	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
N. pazienti	Media dei minimi quadrati (ES)				IC 95%	valore p
	Gadopiclenol	Gadobutrolo	Differenza	Differenza		
	Differenza					
Studio GDX-44-011 (PROMISE)						
Delineazione dei margini	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Morfologia interna	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Grado di miglioramento del contrasto	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546

IC: Intervallo di confidenza; LS: minimi quadrati; ES: errore standard.

Tra i criteri secondari valutati vi erano valutazioni quantitative (rapporto contrasto/rumore, rapporto lesione/cervello (fondo) e percentuale di miglioramento della lesione), preferenza diagnostica generale e impatto sulla gestione del paziente. Nello Studio GDX-44-010 il rapporto tra lesione e cervello e la percentuale di miglioramento della lesione sono risultati superiori in maniera statisticamente significativa con gadopicienol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) rispetto a gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC), per tutti e 3 i lettori. Il rapporto contrasto/rumore era in maniera statisticamente significativa più alto per 2 lettori. Nello Studio GDX-44-011 la percentuale di miglioramento della lesione è risultata significativamente più alta con gadopicienol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) rispetto a gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC), e non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il rapporto tra lesione e fondo. I parametri di visualizzazione della lesione (quali endpoint co-primari e valutazioni quantitative, come rapporto contrasto/rumore, rapporto lesione/cervello (fondo) e percentuale di miglioramento della lesione) sono stati valutati in tutte le lesioni identificate dai lettori in cieco, indipendentemente dalla loro dimensione, in più dell'86% dei pazienti nello Studio 1 (SNC) e in più dell'81% dei pazienti nello Studio 2 (Corpo), che non presentavano più di 3 lesioni. Nei restanti pazienti con più di 3 lesioni visibili, un sottoinsieme di 3 lesioni più rappresentative è stato selezionato per la valutazione degli endpoint co-primari. Pertanto, in questi pazienti, le lesioni aggiuntive non sono state valutate. Di conseguenza, per le lesioni non selezionate non è possibile estrapolare la capacità tecnica di visualizzazione delle lesioni per entrambi i mezzi di contrasto. La preferenza diagnostica generale è stata valutata in modo globale a coppie (lettura delle immagini da entrambe le risonanze magnetiche valutate fianco a fianco) da tre ulteriori lettori in cieco in ciascuno studio. I risultati sono riassunti nella Tabella 5 sottostante. Nello Studio GDX-44-010, la maggior parte dei lettori ha espresso una preferenza per le immagini acquisite con gadopicienol. Nello Studio GDX-44-011, la maggior parte dei lettori non ha espresso alcuna preferenza diagnostica tra immagini acquisite con gadopicienol e con gadobutrolo.

Tabella 5: Risultati sulla preferenza diagnostica generale nello Studio GDX-44-010 (SNC) e Studio GDX-44-011 (Corpo)

	Lettore	N	Preferenza per Nessuna		Preferenza per		valore p*
			gadopicienol	preferenza	gadobutrolo		
Studio GDX-44-010 (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	
Studio GDX-44-011 (Corpo)	4	276	36 (13,0%)	216 (78,3%)	24 (8,7%)	0,1223	
	5	276	40 (14,5%)	206 (74,6%)	30(10,9%)	0,2346	
	6	276	33 (12,0%)	228 (82,6%)	15 (5,4%)	0,0079	

* Test dei ranghi con segno di Wilcoxon.

Dopo la somministrazione di gadopicienol a 0,1 mL/kg PC (equivalenti a 0,05 mmol/kg PC) è stato riportato un cambiamento nel piano di trattamento del paziente nel 23,3% e nel 30,1% dei pazienti nello Studio GDX-44-010 e nello Studio GDX-44-011 rispettivamente. L'analisi per sottogruppi nello Studio GDX-44-010 ha rivelato la possibilità di modificare il piano di trattamento per il 64% dei 22 pazienti per i quali lo sperimentatore riteneva che la diagnosi non fosse valutabile (o che non fosse possibile determinare il grado del tumore gliale) sulla base della risonanza magnetica senza mezzo di contrasto, per il 28% degli 81 pazienti con diagnosi maligna e per circa il 12% dei 111 pazienti con diagnosi non maligna.

Nello Studio GDX-44-011, è stato possibile modificare il piano di trattamento dopo la risonanza magnetica con gadopicienol per il 41% dei 22 pazienti con diagnosi non valutabile basata sulla risonanza magnetica senza mezzo di contrasto, per il 32% dei 165 pazienti con diagnosi maligna e per il 14% dei 64 pazienti con diagnosi non maligna.

Una lettura post-hoc di tutte le immagini di entrambi gli studi registrativi per le indicazioni su SNC e su Corpo è stata condotta in modo randomizzato, in cieco e senza confronto. È stato osservato un elevato livello di concordanza nella rilevabilità tra gadopicienol a 0,05 mmol/kg e gadobutrol a 0,1 mmol/kg a livello di lesione e a livello di paziente. I risultati sono riassunti nella Tabella 6 sottostante.

Tabella 6: Concordanza nella rilevabilità delle lesioni tra gadopicienol a 0,05 mmol/kg e gadobutrol a 0,1 mmol/kg

	Corrispondenza perfetta a livello di lesione *	Corrispondenza perfetta a livello di paziente*
Studio GDX-44-010 (SNC)	Da 88,0% a 89,8%	Da 84,3% a 86,0%
Studio GDX-44-011 (Corpo) generale	Da 92,3% a 95,5%	Da 81,3% a 85,0%
Testa e collo	Da 89,5% a 100%	Da 70,6% a 94,1%
Torace	Da 88,3% a 93,2%	Da 69,8% a 73,2%
Pelvi	Da 91,7% a 100%	Da 87,5% a 94,6%
Addome	Da 94,6% a 95,2%	Da 84,0% a 87,2%
Apparato muscolo- scheletrico	100%	100%
*Intervallo di valori a seconda del lettore (3 lettori per ogni regione)		

Popolazione pediatrica

Due studi (Studio GDX-44-007 e GDX-44-015) hanno incluso 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni e 36 neonati e lattanti di età inferiore a 2 anni, ai quali è stata somministrata una singola dose di gadopicienol (0,1 mL/kg di peso corporeo, equivalente a 0,05 mmol/kg di peso corporeo). Le immagini pre- e post-contrasto sono state valutate per 78 pazienti sottoposti a risonanza magnetica per imaging (MRI) del sistema nervoso centrale (SNC), 34 pazienti per imaging del corpo e 3 per imaging dei vasi sanguigni.

È stata valutata l'efficacia diagnostica, senza che emergesse alcuna differenza tra i gruppi di età pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di gadopicienol (nell'uomo) è del 100%, poiché viene somministrato solo per via endovenosa.

Dopo una dose endovenosa da 0,1 a 0,2 mL/kg PC (equivalenti rispettivamente a 0,05 e 0,1 mmol/kg PC), la Cmax era rispettivamente di 525 ± 70 µg/mL e 992 ± 233 µg/mL. La Cmax è aumentata di 1,1 volte, 1,1 volte e 1,4 volte mentre l'AUCinf è aumentata di 1,5 volte, 2,5 volte e 8,7 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente dopo una dose di 0,2 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC). Inoltre, sulla base dei risultati delle simulazioni farmacocinetiche di popolazione, è atteso che l'aumento di Cmax e AUCinf sia simile con una dose di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC).

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, gadopicienol si distribuisce rapidamente nei fluidi extracellulari. Dopo una dose di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) il volume di distribuzione Vd era di $12,9 \pm 1,7$ L.

Il legame *in vitro* di 153Gd-gadopicienol alle proteine plasmatiche umane è trascurabile e indipendente dalla concentrazione di gadopicienol, poiché 153Gd-gadopicienol si lega per lo 0,0-1,8% alle proteine plasmatiche umane e per lo 0,0-0,1% ai globuli rossi umani.

Biotrasformazione

Gadopicienol non viene metabolizzato.

L'assenza di metabolismo è confermata da dati *in vitro* che utilizzano microsomi di fegato umano in pool incubati con 153Gd-gadopicienol. Dopo 120 minuti $\geq 95\%$ di 153Gd-gadopicienol, è rimasto in forma invariata. Sono stati ottenuti risultati simili quando dei microsomi di fegato umano raggruppati inattivati dal calore (controlli negativi) sono stati incubati con 153Gd-gadopicienol, indicando che 153Gd- gadopicienol non viene metabolizzato.

Eliminazione

Gadopicienol viene eliminato rapidamente in forma immodificata attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare. Dopo una dose da 0,1 a 0,2 mL/kg PC (equivalenti rispettivamente a 0,05 e 0,1 mmol/kg PC), l'emivita media di eliminazione plasmatica (t1/2) in volontari sani con funzionalità renale normale era rispettivamente di 1,5 e 1,7 ore e la clearance era rispettivamente di 100 ± 10 mL/min e 96 ± 12 mL/min. L'escrezione urinaria è la principale via di eliminazione di gadopicienol, con circa il 98% della dose escreta nelle urine dopo 48 ore, indipendentemente dalla dose somministrata.

Linearità/non linearità

Il profilo farmacocinetico di gadopicienol è lineare nell'intervallo di dose studiato (da 0,05 a 0,6 mL/kg peso corporeo equivalente a 0,025-0,3 mmol/kg peso corporeo), senza differenze tra maschi e femmine. La concentrazione massima media (Cmax) e l'area sotto la curva (AUCinf) aumentavano proporzionalmente alla dose.

Popolazione pediatrica

Due studi di fase 2 (GDX-44-007 e GDX-44-015) hanno incluso 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni (60 nella coorte SNC sono stati inclusi nell'analisi PK) e 36 di età inferiore a 2 anni. Tutti hanno ricevuto una singola dose di gadopicienol pari a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC).

I parametri individuali previsti dall'ultimo modello farmacocinetico di popolazione, normalizzati per PC, erano simili tra adulti e bambini. La clearance mediana era compresa tra 0,08 L/h/kg (per la fascia di età 12-17 anni) e 0,12 L/h/kg (per la fascia di età 3-23 mesi). L'emivita terminale era di 1,78 ore per la fascia di età 12-17 anni, 1,61 ore per la fascia di età 7-11 anni, 1,75 ore per la fascia di età 2-6 anni, 1,45 ore per la fascia di età 3-23 mesi e 2,10 per la fascia di età inferiore a 3 mesi.

La farmacocinetica di gadopicienol nei bambini è paragonabile alla farmacocinetica negli adulti.

Compromissione renale e dializzabilità

L'emivita di eliminazione (t1/2) è prolungata nei soggetti con compromissione renale, e aumenta con il grado di compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale lieve ($60 \leq \text{eGFR} < 90$ mL/min), moderata ($30 \leq \text{eGFR} < 60$ mL/min) e grave ($15 \leq \text{eGFR} < 30$ mL/min), il T1/2medio era rispettivamente di 3,3, 3,8 e 11,7 ore e la clearance era rispettivamente di 1,02, 0,62 e 0,17mL/min/kg.

La Cmax è aumentata di 1,1 volte, 1,1 volte e 1,4 volte mentre l'AUCinf è aumentata di 1,5 volte, 2,5 volte e 8,7 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente dopo una dose di 0,2 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC). Inoltre, sulla base dei risultati delle simulazioni farmacocinetiche di popolazione, l'aumento di Cmax e AUCinf sia simile con una dose di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC). L'escrezione urinaria ritarda con la progressione del livello di compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, oltre il 90 % della dose somministrata è stata recuperata nelle urine entro 48 ore. Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa l'84 % della dose somministrata è stata recuperata nelle urine entro 5 giorni. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), l'emodialisi di 4 ore ha rimosso efficacemente gadopichlenol dal plasma, evidenziando una percentuale di diminuzione delle concentrazioni ematiche del 95-98 % alla fine della prima sessione di emodialisi.

Peso

L'effetto del peso è stato studiato con simulazioni farmacocinetiche di popolazione di pazienti con peso corporeo compreso tra 40 kg e 150 kg che ricevevano una dose di gadopichlenol di 0,1 mL/kg peso corporeo (equivalente a 0,05 mmol/kg peso corporeo). I rapporti dell'AUCinf mediana di gadopichlenol tra un soggetto sano tipico di 70 kg e soggetti di peso pari a 40 kg e 150 kg erano rispettivamente di 0,86 e 2,06. I rapporti delle concentrazioni plasmatiche 10, 20 e 30 minuti dopo la somministrazione tra un soggetto sano tipico di 70 kg e soggetti di peso compreso tra 40 kg e 150 kg variavano da 0,93 a 1,26.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli studi di tossicità sugli animali giovani non hanno rivelato risultati significativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tetraxetan
Trometamolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Per i flaconcini

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore fino a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2-8 °C, a meno che apertura non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per i flaconcini

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

Per le siringhe preimpilate

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezione da 1.

7,5 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezioni da 1 o 25.

10 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezione da 1 o 25.

15 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 20 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezioni da 1 o 25.

30 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 50 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezione da 1.

50 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 50 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezione da 1.

100 mL soluzione iniettabile in un flaconcino da 100 mL (vetro di tipo I) con tappo elastomerico in confezione da 1.

7,5 mL, 10 mL o 15 mL soluzione iniettabile in una siringa preimpilata di plastica (polipropilene) da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, senza ago, con tappo dello stantuffo in elastomero (bromobutile) e sigillata con una capsula di chiusura in elastomero (bromobutile). Confezione da 1 o confezione multipla contenente 10 (10 confezioni da 1) siringhe preimpilate.

7,5 mL, 10 mL o 15 mL soluzione iniettabile in siringa preimpilata in plastica (polipropilene) da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, con tappo dello stantuffo in elastomero (bromobutile)

le) e sigillata con una capsula di chiusura (bromobutile) con kit di somministrazione per iniezione manuale (una prolunga e un catetere) in confezione da 1.

7,5 mL, 10 mL o 15 mL soluzione iniettabile in siringa preimpilata di plastica (polipropilene) da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, con tappo dello stantuffo in elastomero (bromobutile) e sigillata con una capsula di chiusura in elastomero (bromobutile) con kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (una prolunga, un catetere e una siringa di plastica vuota da 60 mL) in confezione da 1.

7,5 mL, 10 mL o 15 mL soluzione iniettabile in siringa preimpilata di plastica (polipropilene) da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, con tappo dello stantuffo in elastomero (bromobutile) e sigillata con una capsula di chiusura in elastomero (bromobutile) con kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (una prolunga, un catetere e una siringa di plastica vuota da 115 mL) in confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare il medicinale se la confezione in cui si trova è aperta o danneggiata. La soluzione per iniezione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso.

Le soluzioni con segni visibili di deterioramento (come particelle nella soluzione, fessure nel flaconcino) non devono essere utilizzate.

Prima e durante l'uso del medicinale, seguire le norme di sicurezza, igiene e asepsi.

Per i flaconcini

Il tappo del flaconcino deve essere perforato solo una volta.

Per le siringhe preimpilate

Non usare la siringa preimpilata in presenza di segni di perdite.

La siringa preimpilata è esclusivamente monouso. Non tentare di riutilizzare il dispositivo monouso, nemmeno dopo averlo pulito o sterilizzato.

Avvitare l'asta nello stantuffo della siringa. È importante ruotare e spingere l'asta di un altro mezzo giro in modo che lo stantuffo possa ruotare liberamente.

Prima di usare la siringa preimpilata, rimuovere la capsula di chiusura facendolo ruotare. L'attacco è compatibile con Luer 6%.

Tutti i collegamenti Luer devono essere serrati delicatamente a mano senza stringere eccessivamente per garantirne la solidità del collegamento e per evitare danni al dispositivo. Prima di collegarla al paziente, caricare completamente la linea endovenosa e controllare che non sia presente dell'aria: tenere la siringa eretta e spingere lo stantuffo in avanti fino a quando tutta l'aria non viene evacuata e il fluido appare sulla punta dell'ago o il tubo è pieno.

L'accuratezza del volume della dose è stata verificata ed è conforme alla norma ISO 7886-1. L'accuratezza della dose erogata per siringhe da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, dipende dal volume iniettato. Per un intervallo di volume tra 5 e 15 mL, può variare fino a $\pm 0,6$ mL.

Se utilizzato con un iniettore elettrico, seguire le istruzioni per l'uso dell'iniettore. L'eventuale prodotto non utilizzato deve essere eliminato al termine della sessione d'esame.

L'etichetta adesiva di tracciabilità sul flaconcino o sulla siringa preimpilata va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizzano cartelle cliniche elettroniche, indicare nel fascicolo del paziente il nome del medicinale, il numero di lotto e la dose.

La parte inutilizzata e il materiale di scarto derivante dallo smaltimento e gli elementi che vengono a contatto con il medicinale durante la somministrazione con un sistema di applicazione automatico devono essere smaltiti in conformità con i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bracco Imaging SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1773/001-025

Vueway 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile
1 Flaconcino (vetro) 3 mL – A.I.C.: 050997016
1 Flaconcino (vetro) 7,5 mL – A.I.C.: 050997028
1 Flaconcino (vetro) 10 mL – A.I.C.: 050997042
1 Flaconcino (vetro) 15 mL – A.I.C.: 050997067
1 Flaconcino (vetro) 30 mL – A.I.C.: 050997081
1 Flaconcino (vetro) 50 mL – A.I.C.: 050997093

PREZZO al pubblico
€ **34,50**
€ **86,25**
€ **115,00**
€ **172,50**
€ **345,00**
€ **575,00**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Classificazione ai fini di fornitura: USO OSPEDALIERO (OSP)

Classe di rimborsabilità: C