

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 485,1 mg de gadopiciénol (équivalent à 0,5 mmol de gadopiciénol et à 78,6 mg de gadolinium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

Osmolalité moyenne à 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0–7,8
Viscosité at 20 °C	12,5 mPa s
Viscosité at 37 °C	7,7 mPa s

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Elucirem est indiqué chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale, dans les organes suivants :

- le cerveau, le rachis et autres tissus associés du système nerveux central (SNC) ;
- le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique.

Il ne doit être utilisé que si les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de santé formés possédant une expertise technique dans la réalisation d'une IRM rehaussée par gadolinium.

Posologie

La dose recommandée d'Elucirem est de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) afin de fournir un contraste adéquat pour le diagnostic, pour toutes les indications.

La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle détaillé dans cette rubrique.

Le tableau 1 ci-dessous indique le volume à administrer en fonction de la masse corporelle.

Tableau 1 : Volume d'Elucirem à administrer selon la masse corporelle

Masse corporelle kilogrammes (kg)	Volume millilitres (mL)	Quantité millimoles (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

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un niveau d'insuffisance rénale. Elucirem ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et si les informations diagnostiques sont essentielles et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir rubrique 4.4). S'il est nécessaire d'utiliser du gadopicténol, la dose ne doit pas excéder 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle). Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'informations sur les administrations répétées, les injections de gadopicténol ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence est recommandée, en particulier en période périopératoire de transplantation hépatique (voir la rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessus).

Population pédiatrique (2 ans et plus)

La dose recommandée et maximale d'Elucirem est de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) pour toutes les indications. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM.

La sécurité et l'efficacité d'Elucirem chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le médicament est exclusivement destiné à un usage intraveineux.

La dose recommandée est administrée par voie intraveineuse sous forme d'injection en bolus à environ 2 mL/s, suivie d'un rinçage de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), par injection manuelle ou par un injecteur automatique.

L'administration intraveineuse du produit de contraste doit, si possible, être effectuée lorsque le patient est en position allongée. L'expérience ayant montré que la plupart des effets indésirables surviennent dans les minutes suivant l'administration, le patient doit être surveillé pendant et après l'administration pendant au moins une demi-heure (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant le médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, il convient d'utiliser Elucirem en flacon avec une seringue à usage unique d'un volume adapté à la quantité à injecter, afin d'obtenir une meilleure précision du volume injecté.

Acquisition d'images

L'IRM avec rehaussement du contraste peut commencer après l'injection en fonction des séquences d'impulsions utilisées et du protocole de l'examen. Une amélioration optimale du signal est généralement observée pendant la phase artérielle et dans un délai d'environ 15 minutes après l'injection. Les séquences longitudinales pondérées en T1 sont particulièrement adaptées aux examens avec produit de contraste.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le gadopiciénol ne doit pas être utilisé par voie intrathécale. Des cas graves, engageant le pronostic vital voire fatals, principalement avec des réactions neurologiques (p. ex. coma, encéphalopathie, convulsions), ont été rapportés lors de l'utilisation intrathécale de produits de contraste à base de gadolinium.

Les précautions habituelles pour un examen IRM doivent être appliquées, comme l'exclusion des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, d'un clip vasculaire ferromagnétique, d'une pompe à perfusion, d'un neurostimulateur, d'implants cochléaires ou chez qui il existe une suspicion de corps étranger métallique, en particulier dans l'œil.

Les images IRM produites avec ce médicament ne doivent être analysées et interprétées que par des professionnels de santé formés à l'interprétation de l'IRM à base de gadolinium.

Il n'existe pas ou peu de données cliniques évaluant la performance du gadopiciénol pour l'imagerie du SNC chez des patients présentant des troubles inflammatoires, infectieux, auto-immuns ou démyélinisants (tels que la sclérose en plaques), des patients atteints d'infarctus aigu ou chronique, ou des patients présentant des lésions intramédullaires du rachis.

Par ailleurs, il n'existe pas ou peu de données cliniques sur la performance du gadopiciénol pour l'imagerie du corps chez des patients atteints d'affections inflammatoires, infectieuses et auto-immunes,

notamment la pancréatite aiguë/chronique, la maladie inflammatoire de l'intestin, les maladies inflammatoires de la tête et du cou et l'endométriose.

Possibilité d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

- Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité, parfois fatales peuvent se produire. Ces réactions d'hypersensibilité peuvent être de nature allergique (réactions dites anaphylactiques lorsqu'elles sont graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (dans les 60 minutes) ou différées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.
- Cet examen doit être pratiqué sous la supervision d'un médecin. Si une réaction d'hypersensibilité se déclare, il faut arrêter immédiatement l'administration du produit de contraste et, si nécessaire, instaurer un traitement spécifique. Une voie d'abord veineuse doit donc être maintenue tout au long de l'examen. Pour permettre de prendre des mesures d'urgence immédiates, les médicaments appropriés (par ex. : épinéphrine et antihistaminiques), un tube endotrachéal et un respirateur doivent être prêts et à portée de main.
- Le risque de réaction d'hypersensibilité peut être plus élevé chez les patients ayant des antécédents de réaction aux produits de contraste contenant du gadolinium, d'asthme bronchique ou d'allergie.

Insuffisance rénale et fibrose néphrogénique systémique (FNS)

Avant l'administration de gadopicténol, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été reportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence d'une insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec le gadopicténol, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de gadopicténol pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialisés.

Personnes âgées

L'élimination rénale du gadopicténol pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un éventuel dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Crises convulsives

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des précautions particulières sont nécessaires chez les patients dont le seuil de déclenchement des crises est bas. Tout le matériel et les médicaments nécessaires pour faire face à d'éventuelles convulsions survenant pendant l'examen IRM doivent être préparés au préalable pour qu'ils soient prêts à l'utilisation.

Extravasation

La prudence est de rigueur pendant l'administration afin d'éviter toute extravasation. En cas d'extravasation, l'injection doit être interrompue immédiatement. En cas de réactions locales, une évaluation et un traitement doivent être effectués si nécessaire.

Maladie cardiovasculaire

Chez les patients souffrant de graves maladies cardiovasculaires, le gadopiciénol ne doit être administré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque, car il n'y a pas de données à ce sujet.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 15 mL, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Associations médicamenteuses à prendre en compte

Les bêtabloquants, les substances vasoactives, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II diminuent l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles de la pression artérielle. Le médecin doit obtenir des informations avant l'injection de gadopiciénol sur la prise concomitante de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium, dont le gadopiciénol, chez la femme enceinte sont limitées. Le gadopiciénol peut traverser le placenta. On ne sait pas si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables chez le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont montré un léger passage placentaire et n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Elucirem ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadopiciénol.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités. Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de gadopiciénol.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Elucirem n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs au point d'injection, les maux de tête, les nausées, la sensation de froid au point d'injection, la fatigue et la diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables d'après des essais cliniques portant sur 1 047 sujets exposés au gadopiclénol allant de 0,05 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,025 mmol/kg de masse corporelle) à 0,6 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,3 mmol/kg de masse corporelle).

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organe (SOC, System Organ Class) et par fréquence selon les directives suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés après administration de gadopiclénol

Classe de système d'organe	Fréquence	
	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	-	Hypersensibilité*
Affections du système nerveux	Maux de tête	Dysgueusie
Affections gastro-intestinales	-	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection**	Fatigue, sensation de chaleur

* Incluant les réactions immédiates (dermatite allergique, érythème, dyspnée, dysphonie, serrement de la gorge, irritation de la gorge, paresthésie buccale et bouffées vasomotrices) et les réactions retardées (œdème périorbitaire, gonflement, éruption cutanée et prurit).

** La réaction au site d'injection comprend les termes suivants : douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, sensation de froid au site d'injection, sensation de chaleur au site d'injection, hématome au site d'injection et érythème au site d'injection.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Les réactions immédiates comprennent un ou plusieurs effets, qui apparaissent de façon simultanée ou consécutive et sont le plus souvent cutanés, respiratoires et/ou vasculaires. Chaque signe peut être l'avertissement d'un choc imminent conduisant très rarement au décès.

Fibrose néphrogénique systémique (FNS)

Des cas isolés de FNS ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (2 ans et plus)

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ont été inclus dans l'essai clinique.

Par rapport aux adultes, le profil d'innocuité du gadopiclénol dans cette population n'a montré aucun problème de sécurité particulier.

Au total, 31 événements indésirables associés au traitement (EIAT) sont survenus pendant et/ou après l'administration du gadopicténol chez 14 patients (17,5 %). Douze EIAT ont été rapportés dans la cohorte sur le SNC et 2 dans la cohorte Corps.

Parmi ces EIAT, 1 événement sur 1 patient (1,25 %) de la cohorte SNC a été considéré comme lié au gadopicténol.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

La dose quotidienne maximale testée chez l'homme était de 0,6 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,3 mmol/kg de masse corporelle), ce qui correspond à 6 fois la dose recommandée.

Aucun signe d'intoxication par surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent.

Le gadopicténol peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste paramagnétique, code ATC : V08CA12.

Le gadopicténol est un agent paramagnétique pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Mécanisme d'action

L'effet de réhaussement du contraste est assuré par le gadopicténol qui est un complexe macrocyclique non ionique de gadolinium, dont la fraction active augmente les taux de relaxation des protons d'eau à proximité, entraînant une augmentation de l'intensité du signal (luminosité) des tissus.

Lorsqu'il est placé dans un champ magnétique (patient dans une IRM), le gadopicténol raccourcit les temps de relaxation T_1 et T_2 dans les tissus ciblés. La mesure dans laquelle un produit de contraste peut affecter le taux de relaxation de l'eau tissulaire ($1/T_1$ ou $1/T_2$) est appelée relaxivité (r_1 ou r_2).

Le gadopicténol présente une forte relaxivité dans l'eau (voir tableau 3) en raison de sa structure chimique, car il peut échanger deux molécules d'eau liées au gadolinium pour compléter son indice de coordination, en plus des quatre azotes et des trois oxygènes des fonctions carboxylates du chélate de gadopicténol. Ceci explique que, même si le gadopicténol est administré à la demi-dose de gadolinium par rapport à d'autres produits de contraste non spécifiques contenant du gadolinium, il peut offrir le même rehaussement du contraste.

Tableau 3 : Relaxivité à 37 °C pour le gadopicténol

Champ magnétique	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
Relaxivité dans l'eau	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaxivité en milieu biologique	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études pivot ont inclus des patients adultes faisant l'objet d'une IRM avec du gadopiclénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) et d'une IRM avec gadobutrol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 mmol/kg de masse corporelle). Une étude (étude 1 ; PICTURE) a inclus 256 patients présentant des lésions connues ou très suspectées du SNC avec des zones focales de BHE perturbée (par exemple, tumeurs primaires et secondaires). La majorité des patients (72 %) présentaient des tumeurs cérébrales, 20 % avaient des métastases cérébrales ou rachidiennes et 8 % présentaient d'autres pathologies.

L'autre étude (étude 2 ; PROMISE) a inclus 304 patients présentant des anomalies ou des lésions connues ou suspectées dans d'autres régions du corps (8 % dans la tête et le cou, 28 % dans le thorax, 35 % dans l'abdomen, 22 % dans le bassin et 7 % dans le système musculo-squelettique) selon des résultats d'une procédure d'imagerie antérieure telle que la TDM ou l'IRM. Les pathologies les plus fréquentes étaient les tumeurs du sein (23 %) et les tumeurs hépatiques (21 %).

Le critère d'évaluation principal était l'évaluation de la visualisation des lésions, selon 3 co-critères (délimitation des bordures, morphologie interne et degré de rehaussement du contraste) par trois lecteurs indépendants en aveugle, à l'aide d'une échelle à 4 points. La moyenne des scores pour chacun des 3 co-critères de visualisation des lésions a été calculée comme étant la somme des scores jusqu'à 3 lésions les plus représentatives, divisée par le nombre de lésions.

Les deux études ont démontré ce qui suit :

- Supériorité de l'IRM combinée sans contraste/avec contraste (appariée) par gadopiclénol par rapport à l'IRM sans contraste (pré) pour les 3 critères de visualisation des lésions ($p < 0,0001$ pour les trois lecteurs, tests t appariés sur lésions appariées).
- Non-infériorité du gadopiclénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) par rapport au gadobutrol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 mmol/kg de masse corporelle) ($p < 0,0001$ pour les trois lecteurs, tests t appariés sur lésions appariées).

L'analyse groupée du résultat principal des trois lecteurs, et pour chaque critère de visualisation des lésions, a également démontré la non-infériorité du gadopiclénol à 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à 0,1 mmol/kg dans les deux études, comme indiqué dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Visualisation des lésions – Lectures hors site – Ensemble d'analyse complet

		Moyenne des MC (ET)			Différence d'IC à 95 %	Valeur p
	n patients	Gadopiclénol	Gadobutrol	Différence		
Étude 1 (PICTURE)						
Délimitation des bords	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02 ; 0,05]	0,5025
Morphologie interne	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01 ; 0,05]	0,2006
Degré de rehaussement du contraste	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01 ; 0,09]	0,0172
Étude 2 (PROMISE)						
Délimitation des bords	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05 ; 0,04]	0,8987
Morphologie interne	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05 ; 0,03]	0,6822
Degré de rehaussement du contraste	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05 ; 0,07]	0,8546

IC : Intervalle de confiance ; MC : Moindres carrés ; ET : Erreur type.

IC : Intervalle de confiance ; MC : Moindres carrés ; ET : Erreur type.

Les critères secondaires évalués incluaient des évaluations quantitatives (rapport contraste/bruit, rapport lésion/cerveau (arrière-plan) et pourcentage de rehaussement des lésions), préférence diagnostique globale et impact sur la prise en charge du patient.

Dans l'étude 1, le rapport lésion/cerveau et le pourcentage de rehaussement des lésions étaient statistiquement significativement plus élevés avec le gadopiciénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) par rapport au gadobutrol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 mmol/kg de masse corporelle) pour les 3 lecteurs. Le rapport contraste/bruit était statistiquement significativement plus élevé pour 2 lecteurs. Dans l'étude 2, le pourcentage de rehaussement des lésions était significativement plus élevé pour le gadopiciénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) par rapport au gadobutrol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 mmol/kg de masse corporelle) et aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le rapport lésion/arrière-plan.

Les paramètres de visualisation des lésions (par ex. co-critères d'évaluation primaires et évaluations quantitatives, comme par exemple rapport contraste/bruit, rapport lésion/cerveau (arrière-plan) et pourcentage de rehaussement des lésions) ont été évalués dans toutes les lésions identifiées par les lecteurs en aveugle, indépendamment de leur taille, chez plus de 86 % de patients dans l'étude SNC et chez plus de 81 % des patients dans l'étude corps, qui ne présentaient pas plus de 3 lésions. Chez les patients restants présentant plus de 3 lésions visibles, un sous-ensemble des 3 lésions les plus représentatives a été sélectionné pour l'évaluation des co-critères d'évaluation primaires. Par conséquent, chez ces patients-là, les lésions supplémentaires n'ont pas été évaluées. La capacité technique de visualisation des lésions pour les deux produits de contraste ne peut donc pas être extrapolée pour ces lésions non sélectionnées.

La préférence diagnostique globale a été évaluée de manière globale par des paires appariées (lecture des images des deux IRM évaluées côte à côte) par trois autres lecteurs en aveugle dans chaque étude. Les résultats sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous. Dans l'étude 1, dans la majorité des cas, les lecteurs ont exprimé une préférence pour les images acquises avec le gadopiciénol. Dans l'étude 2, en majorité, les lecteurs n'ont exprimé aucune préférence diagnostique entre les images acquises avec le gadopiciénol et le gadobutrol.

Tableau 5 : Résultats sur la préférence diagnostique globale pour l'étude 1 (SNC) et l'étude 2 (corps)

	Lecteur	N	Gadopiciénol préféré	Pas de préférence	Gadobutrol préféré	Valeur p*
Étude 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
Étude 2 (corps)	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 des rangs signés de Wilcoxon.

Une modification du plan de traitement des patients a été rapportée après l'administration de gadopiciénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) chez respectivement 23,3 % et 30,1 % des patients dans les études 1 et 2.

L'analyse par sous-groupe de l'étude 1 a révélé que le plan de traitement pouvait être modifié pour 64 % des 22 patients pour lesquels l'investigateur estime que le diagnostic n'était pas évaluable (ou dont le grade de la tumeur gliale n'a pas pu être déterminé) selon une IRM sans produit de contraste, pour 28 % des 81 patients présentant un diagnostic de malignité et pour environ 12 % des 111 patients présentant un diagnostic sans malignité.

Dans l'étude 2, le plan de traitement a pu être modifié après une IRM avec gadopiciénol pour 41 % des 22 patients ayant un diagnostic non évaluable avec une IRM sans produit de contraste, pour 32 % des

165 patients présentant un diagnostic de malignité et 14 % des 64 patients présentant un diagnostic sans malignité.

Une lecture post-hoc de toutes les images issues d'études pivots pour des indications SNC et corps a été conduite totalement en aveugle, de manière randomisée et non appariée. Un haut niveau de concordance dans la détectabilité des lésions entre le gadopiclénol à 0,05 mmol/kg et le gadobutrol à 0,1 mmol/kg a été observé au niveau lésion et au niveau patient. Les résultats sont résumés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Concordance dans la détectabilité des lésions entre le gadopiclénol à 0,05 mmol/kg et le gadobutrol à 0.1 mmol/kg

	Concordance parfaite au niveau lésion*	Concordance parfaite au niveau patient*
Étude 1 (SNC)	88,0 % à 89,8 %	84,3 % à 86,0 %
Étude 2 (corps) dans l'ensemble	92,3 % à 95,5 %	81,3 % à 85,0 %
Tête et cou	89,5 % à 100 %	70,6 % à 94,1 %
Thorax	88,3 % à 93,2 %	69,8 % à 73,2 %
Bassin	91,7 % à 100 %	87,5 % à 94,6 %
Abdomen	94,6 % à 95,2 %	84,0 % à 87,2 %
Système musculo-squelettique	100 %	100 %

*Plage de valeurs selon le lecteur (3 lecteurs par région)

Population pédiatrique

Une étude exploratoire (étude 3) impliquant une dose unique de gadopiclénol (0,1 mL/kg de masse corporelle équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) a inclus 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans, dont 60 patients faisant l'objet d'une IRM du SNC et 20 patients faisant l'objet d'une IRM du corps.

L'efficacité diagnostique a été évaluée et il n'y avait pas de différence entre les tranches d'âge pédiatriques.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Elucirem dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la détection et la visualisation de troubles ou de lésions avec suspicion de vascularité anormale dans diverses régions du corps à des fins diagnostiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue du gadopiclénol (chez l'homme) est de 100 %, car il n'est administré que par voie intraveineuse.

Après une dose par intraveineuse de 0,1 à 0,2 mL/kg de masse corporelle (équivalente respectivement à 0,05 et 0,1 mmol/kg de masse corporelle), la C_{max} était de respectivement 525 ± 70 microgrammes/mL et 992 ± 233 microgrammes/mL.

La C_{max} a augmenté de respectivement 1,1 fois, 1,1 fois et 1,4 fois et l' ASC_{inf} a été multipliée par respectivement 1,5, 2,5 et 8,7 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère après une dose de 0,2 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,1 mmol/kg de masse corporelle).

En outre, l'augmentation de la C_{\max} et de l' ASC_{\inf} devrait être similaire avec une dose de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) selon les résultats des simulations pharmacocinétiques de population.

Distribution

Après une administration par voie intraveineuse, le gadopiclénol se répartit rapidement dans les liquides extracellulaires.

Après une dose de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle), le volume de distribution V_d était de $12,9 \pm 1,7$ L.

La liaison in vitro du 153Gd-gadopiclénol aux protéines plasmatiques humaines est négligeable et indépendante de la concentration de gadopiclénol, car le 153Gd-gadopiclénol se lie à 0,0 à 1,8 % des protéines plasmatiques humaines et à 0,0 à 0,1 % des globules rouges humains.

Biotransformation

Le gadopiclénol n'est pas métabolisé.

L'absence de métabolisme est confirmée par des données in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains regroupés incubés avec du 153Gd-gadopiclénol. Après 120 minutes ≥ 95 % du 153Gd-gadopiclénol reste inchangé. Les résultats étaient similaires lorsque des microsomes hépatiques humains (témoins négatifs) inactivés par la chaleur ont été incubés avec du 153Gd-gadopiclénol, ce qui indique que le 153Gd-gadopiclénol n'est pas métabolisé.

Élimination

Le gadopiclénol est rapidement éliminé sous forme inchangée par les reins, par filtration glomérulaire.

Après une dose de 0,1 à 0,2 mL/kg de masse corporelle (équivalente respectivement à 0,05 et 0,1 mmol/kg de masse corporelle), la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) chez des volontaires sains ayant une fonction rénale normale était de respectivement 1,5 et 1,7 heure, et la clairance était de respectivement 100 ± 10 mL/min et 96 ± 12 mL/min. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination du gadopiclénol, avec environ 98 % de la dose excrétée dans les urines après 48 heures, quelle que soit la dose administrée.

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique du gadopiclénol est linéaire dans la plage de doses étudiée (0,05 à 0,6 mL/kg de masse corporelle équivalentes à 0,025 à 0,3 mmol/kg de masse corporelle), sans différence entre les hommes et les femmes. La concentration maximale moyenne (C_{\max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{\inf}) ont augmenté proportionnellement à la dose.

Population pédiatrique

Une étude de phase II (étude 3) avec une dose unique de gadopiclénol à 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) a été menée et a inclus 60 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans soumis à une IRM du SNC.

Les paramètres individuels prédits à partir du modèle pharmacocinétique de population et normalisés selon le masse corporelle étaient similaires chez les adultes et les enfants. La demi-vie terminale était de 1,77 heure pour la tranche d'âge 12-17 ans, de 1,48 heure pour la tranche d'âge 7-11 ans et de 1,29 heure pour la tranche d'âge 2-6 ans. La clairance médiane allait de 0,08 L/h/kg (pour la tranche d'âge 12-17 ans) à 0,12 L/h/kg (pour la tranche d'âge 2-11 ans).

La pharmacocinétique du gadopiclénol chez l'enfant de 2 à 17 ans est comparable à la pharmacocinétique chez l'adulte.

Insuffisance rénale et dialysabilité

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est prolongée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, ce qui augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq \text{DFGe} < 90 \text{ mL/min}$), modérée ($30 \leq \text{DFGe} < 60 \text{ mL/min}$) et sévère ($15 \leq \text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}$), la $t_{1/2}$ moyenne était de respectivement 3,3, 3,8 et 11,7 heures, et la clairance était de respectivement 1,02, 0,62 et 0,17 mL/min/kg.

La C_{max} a augmenté de respectivement 1,1 fois, 1,1 fois et 1,4 fois et l' ASC_{inf} a été multipliée par respectivement 1,5, 2,5 et 8,7 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère après une dose de 0,2 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,1 mmol/kg de masse corporelle).

En outre, l'augmentation de la C_{max} et de l' ASC_{inf} devrait être similaire avec une dose de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalent à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) selon les résultats des simulations pharmacocinétiques de population.

L'excrétion urinaire est retardée avec la progression de l'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, plus de 90 % de la dose administrée a été observée dans les urines dans les 48 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, environ 84 % de la dose administrée a été observée dans les urines dans les 5 jours.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), une hémodialyse de 4 heures a éliminé efficacement le gadopiclénol du plasma, car le pourcentage de diminution de la concentration sanguine était de 95 à 98 % à la fin de la première séance d'hémodialyse.

Poids

L'effet du poids a été étudié avec des simulations pharmacocinétiques de population de patients ayant une masse corporelle comprise entre 40 kg et 150 kg recevant une dose de gadopiclénol de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle). Les rapports de l' $\text{ASC}_{\text{médiane,inf}}$ de gadopiclénol entre un sujet sain typique de 70 kg et les sujets pesant 40 kg et 150 kg étaient de respectivement 0,86 et 2,06. Les rapports des concentrations plasmatiques 10, 20 et 30 minutes après administration entre un sujet sain typique de 70 kg et les sujets pesant 40 kg et 150 kg allaient de 0,93 à 1,26.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité chez l'animal juvénile n'ont pas révélé de résultats pertinents.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Tetraxetan

Trometamol

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Pour les flacons

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température maximale de 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation avant et en cours d'utilisation est sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait en principe pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si l'ouverture a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les flacons

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après ouverture, voir rubrique 6.3.

Pour les seringues préremplies

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 mL de solution injectable en flacon de 10 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 flacon.

7,5 mL de solution injectable en flacon de 10 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 ou 25 flacons.

10 mL de solution injectable en flacon de 10 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 ou 25 flacons.

15 mL de solution injectable dans un flacon de 20 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 ou 25 flacons.

30 mL de solution injectable en flacon de 50 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 flacon.

50 mL de solution injectable en flacon de 50 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 flacon.

100 mL de solution injectable en flacon de 100 mL (verre de type I) avec bouchon en élastomère en boîte de 1 flacon.

7,5 mL, 10 mL ou 15 mL de solution injectable dans une seringue préremplie en plastique (polypropylène) de 15 mL, graduée tous les 0,5 mL, sans aiguille, avec un bouchon à piston élastomérique (bromobutyle) et recouverte d'un capuchon en élastomère (bromobutyle). Boîte de 1 seringue ou conditionnement multiple de 10 seringues préremplies (10 boîtes de 1 seringue).

7,5 mL, 10 mL ou 15 mL de solution injectable dans une seringue préremplie en plastique (polypropylène) de 15 mL, graduée tous les 0,5 mL, munie d'un bouchon à piston en élastomère (bromobutyle) et recouverte d'un bouchon à embout en élastomère (bromobutyle) avec tubulure d'administration pour injection manuelle (une tubulure et un cathéter) en boîte de 1 seringue.

7,5 mL, 10 mL ou 15 mL de solution injectable dans une seringue préremplie en plastique (polypropylène) de 15 mL, graduée tous les 0,5 mL, munie d'un bouchon à piston en élastomère (bromobutyle) et recouverte d'un bouchon à embout en élastomère (bromobutyle) muni d'un set d'administration pour injecteur Optistar Elite (une tubulure, un cathéter et une seringue vide de 60 mL en plastique) en boîte de 1 seringue.

7,5 mL, 10 mL ou 15 mL de solution injectable dans une seringue préremplie en plastique (polypropylène) de 15 mL, graduée tous les 0,5 mL, munie d'un bouchon à piston en élastomère (bromobutyle) et recouverte d'un bouchon à embout en élastomère (bromobutyle) muni d'un set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (une tubulure, un cathéter et une seringue vide de 115 mL en plastique) en boîte de 1 seringue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser si le médicament, y compris son emballage, est ouvert ou endommagé.

La solution injectable doit être inspectée avant utilisation.

Ne pas utiliser de solution présentant des signes visibles de détérioration (particules dans la solution, fissures dans le flacon).

Avant et pendant l'utilisation du produit, respecter les règles de sécurité, d'hygiène et d'asepsie.

Pour les flacons

Le bouchon du flacon ne doit être percé qu'une seule fois.

Pour les seringues préremplies

Ne pas utiliser la seringue préremplie en cas de signes de fuite.

La seringue préremplie est à usage unique. Ne pas essayer de réutiliser la seringue préremplie à usage unique même après l'avoir nettoyée ou stérilisée.

Visser la tige de poussée dans le piston de la seringue. Il est important de tourner et pousser la tige de poussée d'un demi-tour supplémentaire afin que le piston puisse tourner librement.

Avant d'utiliser la seringue préremplie, retirer le capuchon de l'embout en le tournant.

Les raccords sont compatibles avec les raccords Luer à 6 %.

Tous les raccords Luer doivent être serrés doucement à la main sans trop serrer, pour garantir une connexion sûre et éviter d'endommager le dispositif.

Avant de raccorder le patient, amorcer complètement la ligne intraveineuse et vérifier l'absence d'air : tenir la seringue en place et pousser le piston vers l'avant jusqu'à ce que tout l'air soit évacué et que le liquide apparaisse à l'extrémité de l'aiguille ou que la tubulure soit remplie.

La précision du volume de dose a été vérifiée et est conforme à la norme ISO 7886-1.
La précision de la dose administrée pour les seringues de 15 mL, graduées tous les 0,5 mL, dépend du volume injecté. Pour une plage de volume de 5 à 15 mL, elle peut varier jusqu'à $\pm 0,6$ mL.

En cas d'utilisation avec un injecteur automatique, suivre le mode d'emploi de l'injecteur.

Tout produit inutilisé doit être éliminé à la fin de la séance d'examen.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur le flacon ou la seringue préremplie doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. Si des dossiers médicaux électroniques sont utilisés, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être consignés dans le dossier du patient.

Les éléments non utilisés et les déchets provenant de l'élimination et qui entrent en contact avec le produit lors de l'administration de ce dernier avec un système d'administration automatique doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1772/001-025

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Texte pour la boîte en carton (emballage extérieur) de 3 mL, 7,5 mL, 10 mL, 15 mL, 30 mL, 50 mL et 100 mL pour toutes les présentations.

L'étiquette extérieure contient un cadre bleu.

Texte pour l'étiquette intérieure (emballage primaire) de 15 mL, 30 mL, 50 mL et 100 mL.

Aucun cadre bleu n'est présent sur l'étiquette intérieure.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable

gadopiclénol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL de solution contient 485,1 mg de gadopiclénol (équivalent à 0,5 mmol de gadopiclénol et 78,6 mg de gadolinium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : tétraxétan, trométamol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Sur l'emballage extérieur :

Emballage individuel :

1 flacon de 3 mL

1 flacon de 7,5 mL

1 flacon de 10 mL

1 flacon de 15 mL

1 flacon de 30 mL

1 flacon de 50 mL

1 flacon de 100 mL

Autre emballage :

25 flacons de 7,5 mL

25 flacons de 10 mL

25 flacons de 15 mL

Sur l'étiquette intérieure :

15 mL

30 mL

50 mL

100 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1772/001 1 flacon de 3 mL
EU/1/23/1772/002 1 flacon de 7.5 mL
EU/1/23/1772/003 25 flacons de 7.5 mL
EU/1/23/1772/004 1 flacon de 10 mL
EU/1/23/1772/005 25 flacons de 10 mL
EU/1/23/1772/006 1 flacon de 15 mL
EU/1/23/1772/007 25 flacons de 15 mL
EU/1/23/1772/008 1 flacon de 30 mL

EU/1/23/1772/009 1 flacon de 50 mL
EU/1/23/1772/010 1 flacon de 100 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Texte pour l'étiquette intérieure (emballage immédiat) de 3 mL, 7,5 mL et 10 mL.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable
gadopiciénol
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL
7,5 mL
10 mL

6. AUTRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Texte pour la boîte en carton (emballage extérieur) de 7,5 mL, 10 mL et 15 mL de seringue préremplie pour un conditionnement unique et un conditionnement multiple.
L'étiquette extérieure contient un cadre bleu.

Texte pour l'étiquette intérieure (emballage immédiat) de la seringue préremplie de 15 mL.
Aucun cadre bleu n'est présent sur l'étiquette intérieure.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable
gadopiclénol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL de solution contient 485,1 mg de gadopiclénol (équivalent à 0,5 mmol de gadopiclénol et 78,6 mg de gadolinium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : tétraxétan, trométamol, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Sur l'emballage extérieur :

Emballage individuel :

1 seringue préremplie de 7,5 mL

1 seringue préremplie de 10 mL

1 seringue préremplie de 15 mL

1 seringue préremplie de 7,5 mL avec set d'administration pour injection manuelle (tubulure + cathéter)

1 seringue préremplie de 10 mL avec set d'administration pour injection manuelle (tubulure + cathéter)

1 seringue préremplie de 15 mL avec set d'administration pour injection manuelle (tubulure + cathéter)

1 seringue préremplie de 7,5 mL avec set d'administration pour injecteur Optistar Elite (tubulure + cathéter + seringue vide de 60 mL)

1 seringue préremplie de 10 mL avec set d'administration pour injecteur Optistar Elite (tubulure + cathéter + seringue vide de 60 mL)

1 seringue préremplie de 15 mL avec set d'administration pour injecteur Optistar Elite (tubulure + cathéter + seringue vide de 60 mL)

1 seringue préremplie de 7,5 mL avec set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (ligne d'extension + cathéter + seringue vide 115 mL)

1 seringue préremplie de 10 mL avec set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (tubulure + cathéter + seringue vide 115 mL)

1 seringue préremplie de 15 mL avec set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (tubulure + cathéter + seringue vide 115 mL)

Conditionnement multiple :

10 seringues préremplies de 7,5 mL

10 seringues préremplies de 10 mL

10 seringues préremplies de 15 mL

Sur l'étiquette intérieure :

15 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1772/011 1 seringue préremplie de 7,5 mL
EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) seringues préremplies de 7,5 mL (conditionnement multiple)
EU/1/23/1772/013 1 seringue préremplie de 7,5 mL + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter)
EU/1/23/1772/014 1 seringue préremplie de 7,5 mL + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL)
EU/1/23/1772/015 1 seringue préremplie de 7,5 mL + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL)
EU/1/23/1772/016 1 seringue préremplie de 10 mL
EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) seringues préremplies de 10 mL (conditionnement multiple)
EU/1/23/1772/018 1 seringue préremplie de 10 mL + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter)
EU/1/23/1772/019 1 seringue préremplie de 10 mL + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL)
EU/1/23/1772/020 1 seringue préremplie de 10 mL + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL)
EU/1/23/1772/021 1 seringue préremplie de 15 mL
EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) seringues préremplies de 15 mL (conditionnement multiple)
EU/1/23/1772/023 1 seringue préremplie de 15 mL + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter)
EU/1/23/1772/024 1 seringue préremplie de 15 mL + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL)
EU/1/23/1772/025 1 seringue préremplie de 15 mL + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**Texte pour l'étiquette intérieure (emballage immédiat) de 7,5 mL et de 10 mL de seringue
préremplie.**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable
gadopicténol
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7,5 mL
10 mL

6. AUTRE

Sans objet.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Elucirem 0,5 mmol/mL, solution injectable gadopicténol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre radiologue ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre radiologue ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Elucirem et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Elucirem ?
3. Comment Elucirem vous sera administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Elucirem ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Elucirem et dans quels cas est-il utilisé ?

Elucirem est un produit de contraste qui améliore le contraste des images obtenues lors des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elucirem contient la substance active gadopicténol.

Il améliore la visualisation et la délimitation des structures anormales ou des lésions de certaines parties du corps et contribue à la différenciation entre les tissus sains et malades.

Il est utilisé chez l'adulte et l'enfant (2 ans et plus).

Il est administré sous forme d'injection dans une veine. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement et ne sera administré que par des professionnels de santé expérimentés dans le domaine de l'IRM clinique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Elucirem ?

Elucirem ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au gadopicténol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, radiologue ou pharmacien avant de recevoir Elucirem :

- si vous avez eu une réaction antérieure à un produit de contraste ;
- si vous êtes asthmatique ;
- si vous avez des antécédents d'allergie (comme le rhume des foins, l'urticaire) ;
- si vos reins ne fonctionnent pas correctement ;
- si vous avez eu des crises d'épilepsie (crises convulsives) ou si vous êtes traité(e) pour une épilepsie ;
- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou affectant les vaisseaux sanguins.

Dans tous ces cas, votre médecin décidera si l'examen prévu est possible ou non. Si vous recevez Elucirem, votre médecin ou radiologue prendra les précautions nécessaires et l'administration d'Elucirem sera étroitement surveillée.

Votre médecin ou radiologue peut décider de faire une analyse de sang pour vérifier si vos reins fonctionnent bien avant de prendre la décision d'utiliser Elucirem, en particulier si vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres médicaments et Elucirem

Informez votre médecin, radiologue ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Plus particulièrement, informez votre médecin, radiologue ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments prescrits pour tout trouble cardiaque ou tensionnel, tels que des bêta-bloquants, des substances vasoactives, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Le gadopiciénol peut traverser le placenta. On ne sait pas si cela peut nuire au bébé.

Vous devez dire à votre médecin ou à votre radiologue si vous pensez être enceinte ou prévoyez de l'être, car Elucirem ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire.

Allaitement

Dites à votre médecin ou à votre radiologue si vous allaitez actuellement ou si vous allez bientôt allaiter. Votre médecin décidera avec vous de continuer ou d'arrêter l'allaitement dans les 24 heures suivant l'administration d'Elucirem.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Elucirem n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules. Toutefois, si vous ne vous sentez pas bien après l'examen, évitez de conduire ou d'utiliser des machines.

Elucirem contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 15 mL, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

3. Comment Elucirem vous sera administré ?

Elucirem sera injecté dans une veine à l'aide d'une petite aiguille par un professionnel de santé spécialisé. Il peut être administré manuellement ou avec un injecteur automatique.

Votre médecin ou radiologue déterminera la dose que vous recevrez et supervisera l'injection.

La dose habituelle de 0,1 mL/kg de masse corporelle est la même chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

Chez les enfants, votre médecin ou votre radiologue utilisera Elucirem en flacon avec une seringue à usage unique, afin d'avoir une meilleure précision du volume injecté.

Après l'injection, vous serez surveillé(e) pendant au moins 30 minutes. Il s'agit du moment où la plupart des réactions indésirables (comme les réactions allergiques) peuvent survenir. Cependant, dans de rares cas, des réactions peuvent survenir après des heures ou des jours.

Utilisation chez les patients présentant des problèmes rénaux graves

L'utilisation d'Elucirem n'est pas recommandée chez les patients présentant des problèmes rénaux sévères. Mais si l'utilisation d'Elucirem est nécessaire, vous ne devrez recevoir qu'une dose du produit pendant l'examen et vous ne recevrez aucune autre injection pendant au moins 7 jours.

Utilisation chez les personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter votre dose si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, mais une analyse de sang pourra être réalisée pour vérifier si vos reins fonctionnent correctement.

Si vous avez reçu plus d'Elucirem que vous n'auriez dû

Il est très peu probable que vous receviez un surdosage d'Elucirem, car il vous sera administré par un professionnel de santé formé. Si cela se produit, Elucirem peut être retiré de l'organisme par hémodialyse (nettoyage du sang).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre radiologue ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Après l'administration d'Elucirem, vous resterez sous observation. La plupart des effets indésirables se déclarent pendant cette période. Il existe un risque faible de réaction allergique à Elucirem. Ces effets peuvent se manifester immédiatement et jusqu'à sept jours après l'injection. De telles réactions peuvent être graves et entraîner un choc (réaction allergique pouvant mettre votre vie en danger).

Informez immédiatement votre médecin, radiologue ou professionnel de santé si vous présentez l'un des effets secondaires suivants, car il peut s'agir des premiers signes de choc :

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ;
- étourdissements (faible pression artérielle) ;
- respiration difficile ;
- rougeurs cutanées ;
- toux, éternuements ou écoulement nasal.

Les effets indésirables possibles qui ont été observés au cours des essais cliniques sur Elucirem sont énumérés ci-dessous en fonction de leur probabilité :

Fréquence	Quels sont les effets indésirables éventuels ?
Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)	Réaction au site d'injection* Maux de tête
Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)	Réaction allergique* Diarrhée Nausées (mal de cœur) Fatigue Douleur abdominale Goût inhabituel dans la bouche Sensation de chaleur Vomissements

*La réaction au site d'injection comprend : douleur, gonflement, sensation de froid, sensation de chaleur, hématome ou rougeur.

**Les réactions allergiques peuvent inclure : inflammation de la peau, rougeur de la peau, difficultés respiratoires, troubles de la voix, sensation de gorge serrée, irritation de la gorge, sensation anormale dans

la bouche, rougeur transitoire du visage (réactions précoces) et yeux gonflés, gonflement, éruption cutanée et démangeaisons (réactions tardives).

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium, mais aucun cas de FNS n'a été rapporté avec Elucirem au cours des essais cliniques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Elucirem ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon ou l'étiquette de la seringue préremplie et la boîte après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'est pas limpide ou si elle contient des particules visibles.

Pour les flacons : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures jusqu'à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Pour les seringues préremplies : Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Elucirem

- La substance active est le gadopiciénol. Chaque mL de solution contient 485,1 mg de gadopiciénol (équivalent à 0,5 mmol de gadopiciénol et à 78,6 mg de gadolinium).
- Les autres composants sont le tétraxétan, le trométamol, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables. Voir section 2 « Elucirem contient du sodium ».

Comment se présente Elucirem et contenu de l'emballage extérieur

Il s'agit d'une solution limpide, incolore à jaune pâle.

Il est disponible en plusieurs conditionnements, dont les suivants :

- 1 flacon contenant 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 ou 100 mL de solution injectable.
- 25 flacons contenant 7,5, 10 ou 15 mL de solution injectable.
- 1 ou 10 (10 x 1) seringues préremplies contenant 7,5, 10 ou 15 mL de solution injectable.
- 1 seringue préremplie contenant 7,5, 10 ou 15 mL de solution injectable avec set d'administration pour injection manuelle (une tubulure et un cathéter).

- 1 seringue préremplie contenant 7,5, 10 ou 15 mL de solution injectable avec set d'administration pour injecteur Optistar Elite (une tubulure, un cathéter et une seringue vide de 60 mL en plastique).
- 1 seringue préremplie contenant 7,5, 10 ou 15 mL de solution injectable avec set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (une tubulure, un cathéter et une seringue vide de 115 mL en plastique).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Pour plus de détails sur l'utilisation du produit, veuillez consulter la rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation du Résumé des Caractéristiques du Produit de ce produit.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le gadopictérol, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'administration pendant la grossesse et au vu des données disponibles sur l'administration intrathécale issues de la littérature et des notifications spontanées et au vu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le gadopictérol et les risques liés à l'utilisation pendant la grossesse et à l'administration intrathécale est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant le gadopictérol doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au gadopictérol, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le gadopictérol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.