

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 485,1 mg gadopicolenol (svarende til 0,5 mmol gadopicolenol og 78,6 mg gadolinium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske

Klar, farveløs til svag gul opløsning.

Gennemsnitlig osmolalitet ved 37° C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0.-7,8
Viskositet ved 20 °C	12,5 mPa s
Viskositet ved 37 °C	7,7 mPa s

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Elucirem er indiceret til voksne og børn i alderen 2 år og derover til kontrastforstærket MRI-scanning for at forbedre påvisning og visualisering af patologier med forstyrrelse af blod-hjerne-barrieren (BBB) og/eller unormal vaskularitet af:

- hjernen, rygsøjlen og tilhørende væv i centralnervesystemet (CNS);
- lever, nyre, bugspytkirtel, bryst, lunge, prostata og bevægeapparat.

Det må kun anvendes, når den diagnostiske information er væsentlig og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel må kun administreres af uddannet sundhedspersonale med teknisk ekspertise i at udføre gadolinium-forstærket MRI.

Dosering

Den anbefalede dosis af Elucirem er 0,1 ml/kg legemsvægt (lgv) (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) for at give diagnostisk tilstrækkelig kontrast til alle indikationer.

Dosen bør beregnes ud fra patientens legemsvægt og bør ikke overstige den anbefalede dosis pr. kilogram legemsvægt, der er anført i dette punkt.

Tabel 1 nedenfor angiver det volumen, der skal administreres i henhold til legemsvægten.

Tabel 1: Volumen af Elucirem, der skal administreres på basis af legemsvægt

Legemsvægt (lgv) kilogram (kg)	Volumen milliliter (ml)	Mængde millimol (mmol)
10	1	0,5
20	2	1,0
30	3	1,5
40	4	2,0
50	5	2,5
60	6	3,0
70	7	3,5
80	8	4,0
90	9	4,5
100	10	5,0
110	11	5,5
120	12	6,0
130	13	6,5
140	14	7,0

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Til patienter med nedsat nyrefunktion er det, uanset graden af denne, ikke nødvendigt at justere doseringen. Gadopiclenol må kun anvendes hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og hos patienter i den perioperative fase af en levertransplantation efter omhyggelig vurdering af risici/fordele, og hvis den diagnostiske information er essentiel og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning (se pkt. 4.4). Hvis anvendelse af gadopiclenol er nødvendig, må dosis ikke overstige 0.1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv). Der må ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. På grund af manglende information om gentagne doseringer må injektioner med gadopiclenol kun gentages med mindst 7 dages interval.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion. Forsigtighed anbefales, især i tilfælde af perioperativ levertransplantation (se "nyreinsufficiens" ovenfor).

Pædiatrisk population (2 år og derover)

Den anbefalede og maksimale dosis af Elucirem er 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) for alle indikationer. Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning.

Elucirems sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er kun til intravenøs brug.

Den anbefalede dosis administreres intravenøst som en bolusinjektion med ca. 2 ml/sek. efterfulgt af en skylning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske via manuel injektion eller ved brug af kontrastinjektor.

Intravaskulær administration af kontraststof bør, hvis det er muligt, ske mens patienten ligger ned. Da erfaring viser, at de fleste bivirkninger opstår inden for minutter efter administration, bør patienten holdes under observation under og efter administration i mindst en halv time (se pkt. 4.4).

For instruktioner om lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Pædiatrisk population

Hvis Elucirem bruges til børn bør der anvendes hætteglas med en engangssprøjte med det volumen, der er tilpasset den mængde, der skal injiceres, for at opnå en bedre præcision af det injicerede volumen.

Billeddannelse

Kontrastforstærket MRI-scanning kan starte efter injektionen afhængigt af de anvendte pulssekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal signalforstærkning observeres generelt under den arterielle fase og inden for en periode på ca. 15 minutter efter injektion. Langsgående relaksationstider (T1-vægtede sekvenser) er særligt velegnede til kontrastforstærkede undersøgelser.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestoffer anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gadopiclenol må ikke anvendes intratekalt. Alvorlige, livstruende og fatale tilfælde, primært med neurologiske reaktioner (f.eks. koma, encefalopati, krampeanfald), er blevet rapporteret ved intratekal brug af gadolinium-baserede kontrastmidler.

Der bør træffes sædvanlige forsigtighedsregler til MRI-undersøgelsen, såsom udelukkelse af patienter med pacemaker, ferromagnetiske vaskulære clips, infusionspumper, nervestimulatores, cochlear implantater eller mistanke om intrakorporale, metalfremmedlegemer i kroppen, især i øjet.

MRI-billeder, der fremstilles med dette lægemiddel, bør kun analyseres og fortolkes af sundhedspersonale, der er uddannet i fortolkning af gadolinium-forstærket MRI-scanning.

Der er ingen eller begrænsede kliniske data, der undersøger ydeevnen af gadopiclenol ved CNS-billeddannelse hos patienter med inflammatoriske, infektiøse, autoimmune eller demyeliniserende sygdomme (såsom multipel sklerose), patienter med akut eller kronisk infarkt eller patienter med intramedullære læsioner i rygsøjlen.

Der er heller ingen eller begrænsede kliniske data, der undersøger ydeevnen af gadopiclenol ved billeddannelse af kroppen hos patienter med inflammatoriske, infektiøse og autoimmune tilstande, herunder akut/kronisk pancreatitis, inflammatorisk tarmsygdom, inflammatoriske sygdomme i hoved- og halsregionen og endometriose.

Risiko for overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner

- Som ved andre gadoliniumholdige kontraststoffer kan der opstå overfølsomhedsreaktioner, herunder livstruende. Overfølsomhedsreaktioner kan enten være allergi (beskrevet som anafylaktiske reaktioner, når de er alvorlige) eller ikke-allergi. De kan opstå øjeblikkeligt (efter mindre end 60 minutter) efter injektionen eller være forsinkede (op til 7 dage). Anafylaktiske reaktioner opstår øjeblikkeligt og kan være dødelige. De er uafhængige af dosen, kan forekomme selv efter den første dosis af produktet og er ofte uforudsigelige.

- Under undersøgelsen er supervision af en læge nødvendig. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal administrationen af kontraststoffet straks afbrydes og – om nødvendigt – skal en særlig behandling startes. En venøs adgang bør derfor bevares under hele undersøgelsen. For at tillade øjeblikkelige nødforanstaltninger, bør passende lægemidler (fx adrenalin og antihistaminer), et rør til endotrakeal intubationsamt en respirator bør være ved hånden.
- Risikoen for overfølsomhedsreaktion kan være højere hos patienter med tidligere reaktion på gadoliniumholdige kontrastmidler, bronkial astma eller allergi.

Nedsat nyrefunktion

Inden administration af gadopiclesol anbefales det, at alle patienter bliver screenet for nedsat nyrefunktion ved hjælp af laboratorieprøver.

Der foreligger rapporter om nefrogen systemisk fibrose (NSF) relateret til brug af nogle gadoliniumholdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patienter, der skal have foretaget levertransplantation, er i en særlig risikogruppe, da hyppigheden af akut nyresvigt er høj hos denne gruppe. Da der er risiko for, at der kan opstå NSF ved anvendelse af gadopiclesol, bør det derfor kun anvendes til patienter med svær nyreinsufficiens og til patienter i den perioperative fase af en levertransplantation efter en omhyggelig vurdering af risici/fordele, og hvis den diagnostiske information er særdeles vigtig og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MRI-scanning.

Hæmodialyse kort tid efter administration af gadopiclesol kan være gavnlig til at fjerne det fra kroppen. Der er ingen resultater, der støtter igangsættelse af hæmodialyse for at forhindre eller behandle NSF hos patienter, der ikke allerede modtager hæmodialysebehandling.

Ældre

Da den renale clearance af gadopiclesol kan være nedsat hos ældre, er det især vigtigt at screene patienter på 65 år og derover for nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Krampeanfald

Som med andre gadoliniumholdige kontraststoffer skal der tages særlige forsigtighedsregler for patienter med en lavere tærskel over for krampeanfald. Alt udstyr og alle lægemidler, der er nødvendige til imødegåelse af de kramper, der kan opstå under MR-scanningen, skal være klargjort til brug på forhånd.

Ekstravasation

Der skal udvises forsigtighed under administration for at undgå ekstravasation. I tilfælde af ekstravasation skal injektionen øjeblikkeligt stoppes. I tilfælde af lokale reaktioner bør evaluering og behandling udføres efter behov.

Kardiovaskulær sygdom

Hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom bør gadopiclesol kun administreres efter omhyggelig risiko/fordel-vurdering, da der indtil videre ikke er tilgængelige data.

Hjælpesoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 15 ml, det vil sige at den stort set er "natriumfri".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig medicinering, der skal tages i betragtning

Betablokkere, vasoaktive stoffer, angiotensin-konverterende enzymhæmmere, angiotensin II-receptorantagonister nedsætter effektiviteten af mekanismerne for kardiovaskulær kompensation for blodtryksforstyrrelser. Lægen skal indhente information før injektion af gadopiclesol om samtidig indtagelse af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data om brugen af gadolinium-baserede kontrastmidler inklusive gadopiclesol til gravide kvinder er begrænsede. Gadolinium kan krydse placenta. Det vides ikke, om eksponering for gadolinium er forbundet med bivirkninger hos fosteret. Data fra dyreforsøg viste ringe overførsel fra placenta og indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Elucirem bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand gør brugen af gadopiclesol nødvendig.

Amning

Gadoliniumholdige kontrastmidler udskilles i modermælk i meget små mængder (se pkt. 5.3). Der forventes ingen virkning på spædbarnet ved kliniske doser på grund af de små mængder, der udskilles i mælken og den lave absorption fra tarmen. Om amning skal fortsætte eller ophøre i en 24-timers periode efter administration af elucirem bør afhænge af lægens og den ammende moders vurdering.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg indikerer ikke nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Elucirem påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger var smerte på injektionsstedet, hovedpine, kvalme, kulde på injektionsstedet, træthed og diarré.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger baseret på kliniske forsøg med 1 047 forsøgspersoner, der blev eksponeret for gadopiclesol, i doser fra 0,05 ml/kg lgv (svarende til 0,025 mmol/kg lgv) til 0,6 ml/kg lgv (svarende til 0,3 mmol/kg lgv).

Bivirkningerne er angivet nedenfor i SOC (System Organ Class) og efter hyppighed jf. følgende retningslinjer: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2: Rapporterede bivirkninger efter administration af gadopiclesol

Systemorganklasse	Frekvens	
	Almindelige	Ikke almindelige
Immunsystemet	-	Overfølsomhed*
Nervesystemet	Hovedpine	Smagsforstyrrelser
Mave-tarm-kanalen	-	Diarré, kvalme, mavesmerter, opkastning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet**	Træthed, følelse af at være varm

* Inklusive øjeblikkelige (allergisk dermatitis, rødmen, dyspnø, dysfoni, snæverhed i halsen, halsirritation, oral paræstesi og rødmen) og forsinkede (periorbitalt ødem, hævelse, udslæt og pruritus) reaktioner.

** Reaktion på injektionsstedet omfatter følgende udtryk: smerte på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, kulde på injektionsstedet, varme på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet og erytem på injektionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Umiddelbare reaktioner inkluderer en eller flere virkninger, der kan være samtidige eller sekventielle, som oftest kutane, respiratoriske og/eller kardiovaskulære reaktioner. Hvert tegn kan være en advarsel om et begyndende chok og fører meget sjældent til døden.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Der er rapporteret isolerede tilfælde af NSF med andre gadoliniumholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (2 år og derover)

I alt 80 pædiatriske patienter på 2 år og derover deltog i det kliniske forsøg. Sammenlignet med voksne viste sikkerhedsprofilen af gadopiclesol i denne population ikke nogen specifikke sikkerhedsmæssige bekymringer.

Der opstod i alt 31 TEAE'er (Treatment Emergent Adverse Events/uønskede hændelser, der opstod under behandlingen) under og/eller efter administration af gadopiclesol hos 14 patienter (17,5 %). Tolv TEAE'er blev rapporteret i CNS-kohorten og 2 i kropskohorten. Blandt disse TEAE'er blev 1 hændelse hos 1 patient (1,25 %) fra CNS-kohorten anset for at være forbundet med gadopiclesol.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Den maksimale daglige enkeltdosis, testet hos mennesker var 0,6 ml/kg lgv (svarende til 0,3 mmol/kg lgv), hvilket svarer til 6 gange den anbefalede dosis.

Der er endnu aldrig rapporteret tegn på forgiftning som følge af en overdosering.

Gadopiclesol kan fjernes ved hæmodialyse. Der er dog ingen beviser for, at hæmodialyse er velegnet til forebyggelse af nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: paramagnetisk kontrastmiddel, ATC-kode: V08CA12.

Gadopiclesol er et paramagnetisk middel til MRI-scanning.

Virkningsmekanisme

Den kontrastforstærkende virkning formidles af gadopiclesol, som er den aktive del af et makrocyclisk ikke-ionisk kompleks af gadolinium, som øger de nærliggende vandprotoners relaksationstider, hvilket fører til en stigning i signalintensiteten (lysstyrken) af væv.

Når det placeres i et magnetfelt (patient i MRI-scanner), forkorter gadopiclesol T_1 og T_2 relaksationstiderne i målrettede væv. I hvor høj grad et kontrastmiddel kan påvirke relaksationstiden af vævsvand ($1/T_1$ eller $1/T_2$) kaldes relaksationsevne (r_1 eller r_2).

Gadopiclesol har en høj relaksationsevne i vand (se tabel 3) på grund af dets kemiske struktur, fordi det kan udveksle to vandmolekyler, som er knyttet til gadolinium for at fuldføre dets koordinationsstal foruden de fire nitrogener og de tre oxygen i de carboxylate funktioner af gadopiclesolchelatat. Dette forklarer, at gadopiclesol, der gives som en halv dosis gadolinium i forhold til andre ikke-specifikke gadoliniumholdige kontrastmidler, kan give den samme kontrastforstærkning.

Tabel 3: Relaksationsevne for gadopiclesol ved 37 °C

	r_1 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)			r_2 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)		
Magnetisk felt	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaksationsevne i vand	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaksationsevne i et biologisk medium	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Klinisk virkning og sikkerhed

I to pivotale undersøgelser gennemgik voksne patienter MRI-scanning med gadopiclesol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) og MRI-scanning med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv). Et forsøg (forsøg 1: PICTURE) omfattede 256 patienter med kendte eller stærkt formodede CNS-læsioner med fokale områder med forstyrrelse af BBB (f.eks. primære og sekundære tumorer). Størstedelen af patienterne (72 %) havde hjernetumorer, 20 % havde hjerne- eller rygøjlemetastaser og 8 % havde andre patologier.

Det andet forsøg (forsøg 2: PROMISE) omfattede 304 patienter med kendte eller formodede abnormiteter eller læsioner i andre kropsregioner (8 % i hoved og hals, 28 % i thorax, 35 % i mave, 22 % i bækken og 7 % i muskel- og skeletsystem), begge baseret på resultater af en tidligere billedbehandlingsprocedure såsom CT eller MRI. De hyppigste patologier var brysttumorer (23 %) og levertumorer (21 %).

Det primære endepunkt var evalueringen af læsionsvisualiseringen, baseret på 3 tilknyttede kriterier (grænseafbildningen, den interne morfologi og graden af kontrastforstærkning) af tre uafhængige blinde læsere ved hjælp af en 4-punkts skala. Gennemsnittet af scorerne for hvert af de 3 tilknyttede kriterier for læsionsvisualiseringen blev beregnet som summen af scorer for op til de 3 mest repræsentative læsioner divideret med antallet af læsioner.

Begge forsøg viste:

- Den kombinerede uforstærkede/kontrastforstærkede MRI (parvis) med gadoplicenol var bedre end den uforstærkede MRI (Præ) for alle 3 kriterier for læsionsvisualisering ($p < 0,0001$ for alle tre læsere, parvise t-tests på matchende læsioner).
- Gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) er ikke ringere end gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) ($p < 0,0001$ for alle tre læsere, parvise t-tests på matchende læsioner).

Den samlede analyse af det primære resultat for de tre læsere og for hvert kriterium for læsionsvisualisering viste også at gadoplicenol ved 0,05 mmol/kg ikke var ringere end gadobutrol ved 0,1 mmol/kg i begge forsøg, som vist i tabel 4 nedenfor.

Tabel 4: Læsionsvisualisering – Eksterne aflæsninger – Fuldt analysesæt

		LS gennemsnit (SE)			95 % CI	p-værdi
n patienter		Gadopiclenol	Gadobutrol	Forskel	forskel	
Forsøg 1 (PICTURE)						
Grænseafbildning	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Intern morfologi	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Grad af kontrastforstærkning	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Forsøg 2 (PROMISE)						
Grænseafbildning	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Intern morfologi	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Grad af kontrastforstærkning	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546
CI: Konfidensinterval; LS: Mindste kvadrater; SE: Standardfejl.						

CI: Konfidensinterval; LS: Mindste kvadrater; SE: Standardfejl.

De sekundære kriterier, der blev evalueret, omfattede kvantitative evalueringer (forholdet mellem kontrast og støj, forholdet mellem læsion og hjerne (baggrund) og procentdel af læsionsforstærkning), overordnet diagnostisk præference og indvirkning på patientbehandling.

I forsøg 1 var forholdet mellem læsion og hjerne og procentdelen af k statistisk set signifikant højere med gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) for alle 3 læsere. Forholdet mellem kontrast og støj var statistisk set signifikant højere for 2 læsere. I forsøg 2 var procentdelen af læsionsforstærkning signifikant højere med gadoplicenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) sammenlignet med gadobutrol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv) og ingen statistisk set signifikant forskel blev observeret for forholdet mellem læsion og baggrund.

Parametre for læsionsvisualisering (f.eks. co-primære endepunkter og kvantitative vurderinger, såsom kontrast/støj-forhold, læsion/hjerne (baggrund)-forhold og procentdel af læsionsforstærkning) blev vurderet for alle de læsioner, der blev identificeret af de blindede læsere, uafhængigt af deres størrelse, hos mere end 86 % af patienterne i CNS-undersøgelsen og hos mere end 81 % af patienterne i kropsundersøgelsen, hvor der ikke forekom mere end 3 læsioner. Hos de resterende patienter med mere end 3 synlige læsioner blev en undergruppe af de 3 mest repræsentative læsioner udvalgt til vurdering af de co-primære endepunkter. Derfor blev de yderligere læsioner ikke vurderet hos disse patienter. Som følge heraf kan den tekniske evne til læsionsvisualisering for begge kontrastmidler ikke ekstrapoleres for disse ikke-valgte læsioner.

Den overordnede diagnostiske præference blev vurderet på en global måde med matchende par (dvs. læsning af billeder fra begge MRI-scanninger vurderet side om side) af tre ekstra blindede læsere i hvert forsøg. Resultaterne er opsummeret i tabel 5 nedenfor. I forsøg 1 udtrykte de fleste læsere en præference for billeder taget med gadoplicenol. I forsøg 2 udtrykte de fleste læsere ingen diagnostisk præference mellem billeder taget med gadoplicenol og med gadobutrol.

Tabel 5: Resultater af overordnet diagnostisk præference for forsøg 1 (CNS) og forsøg 2 (krop)

	Læser	N	gadopliclenol foretrækkes	Ingen præference	gadobutrol foretrækkes	p-værdi*
Forsøg 1 (CNS)	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
Forsøg 2 (krop)	4	276	36 (13,0 %)	216 (78,3 %)	24 (8,7 %)	0,1223
	5	276	40 (14,5 %)	206 (74,6 %)	30 (10,9 %)	0,2346
	6	276	33 (12,0 %)	228 (82,6 %)	15 (5,4 %)	0,0079

* Wilcoxon-test.

En ændring i patienternes behandlingsplan blev rapporteret efter administration af gadopliclenol ved 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) hos 23,3 % og 30,1 % af patienterne i henholdsvis forsøg 1 og forsøg 2.

Analyse af undergrupper i forsøg 1 viste, at behandlingsplanen kunne ændres for 64 % af de 22 patienter, for hvem investigator mente, at diagnosen ikke kunne vurderes (eller graden af glialtumor kunne ikke bestemmes) baseret på uforstærket MRI, hos 28 % af 81 patienter med en malign diagnose og omkring 12 % af 111 patienter med en ikke-malign diagnose.

I forsøg 2 kunne behandlingsplanen ændres efter MRI med gadopliclenol for 41 % af de 22 patienter med ikke-vurderbar diagnose baseret på ikke-forstærket MRI, hos 32 % af 165 patienter med en malign diagnose og 14 % af 64 patienter med en ikke-malign diagnose.

En efterfølgende analyse af alle billeder fra begge pivotale undersøgelser vedrørende CNS- og kropsindikationer blev udført på en fuldt blindet, ikke-parret, randomiseret måde. En høj grad af overensstemmelse i læsionsdetekterbarhed mellem gadopliclenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg blev observeret på læsions- og patientniveau. Resultaterne er opsummeret i tabel 6 nedenfor.

Tabel 6: Overensstemmelse hvad angår læsionsdetekterbarhed mellem gadopliclenol ved 0,05 mmol/kg og gadobutrol ved 0,1 mmol/kg

	Perfekt match på læsionsniveau *	Perfekt match på patientniveau *
Forsøg 1 (CNS)	88,0 % til 89,8 %	84,3 % til 86,0 %
Forsøg 2 (Body) overordnet	92,3 % til 95,5 %	81,3 % til 85,0 %
Hoved og nakke	89,5 % til 100 %	70,6 % til 94,1 %
Brystkasse	88,3 % til 93,2 %	69,8 % til 73,2 %
Bækken	91,7 % til 100 %	87,5 % til 94,6 %
Mave	94,6 % til 95,2 %	84,0 % til 87,2 %
Muskuloskeletal	100 %	100 %

* Værdiinterval i henhold til læseren (3 læsere pr. område)

Pædiatrisk population

I et eksplorativt forsøg (forsøg 3) med en enkelt dosis gadopliclenol (0,1 ml/kg lgv svarende til 0,05 mmol/kg lgv) deltog 80 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år, hvoraf de 60 modtog CNS-MRI og de 20 modtog krops-MRI.

Diagnostisk effektivitet blev evalueret, og der var ingen forskel blandt de pædiatriske aldersgrupper.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Elucirem i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til påvisning og visualisering af lidelser eller læsioner med mistanke om unormal vaskularitet i forskellige kropsregioner til diagnostiske formål (se 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af gadopiclesol (hos mennesker) er 100 %, da det kun administreres intravenøst.

Efter en intravenøs dosis på 0,1 til 0,2 ml/kg lgv (svarende til henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg lgv), var C_{max} henholdsvis 525 ± 70 mikrog/ml og 992 ± 233 mikrog/ml.

C_{max} steg 1,1 gange, 1,1 gange og 1,4 gange og AUC_{inf} steg 1,5 gange, 2,5 gange og 8,7 gange hos patienter med henholdsvis mild, moderat og svær nyreinsufficiens efter en dosis på 0,2 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv).

Derudover forventes stigningen i C_{max} og AUC_{inf} at være ens med en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) baseret på resultaterne af de farmakokinetiske simuleringer af populationerne.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles gadopiclesol hurtigt i de ekstracellulære væsker.

Efter en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) var fordelingsvolumenet V_d $12,9 \pm 1,7$ l.

In vitro-bindingen af ^{153}Gd -gadopiclesol til humane plasmaproteiner er ubetydelig og uafhængig af gadopiclesolkoncentrationen, da ^{153}Gd -gadopiclesol bandt 0,0-1,8 % til humane plasmaproteiner og 0,0-0,1 % til humane røde blodlegemer.

Biotransformation

Gadopiclesol metaboliseres ikke.

Den manglende metabolisme bekræftes af in vitro-data ved brug af poolede humane levermikrosomer inkuberet med ^{153}Gd -gadopiclesol. Efter 120 minutter forblev ≥ 95 % af ^{153}Gd -gadopiclesol i uændret form. Resultaterne var ens, når varmeinaktiverede poolede humane levermikrosomer (negative kontroller) blev inkuberet med ^{153}Gd -gadopiclesol, hvilket angiver, at ^{153}Gd -gadopiclesol ikke metaboliseres.

Elimination

Gadopiclesol elimineres hurtigt i uændret form gennem nyrene ved glomerulær filtration. Efter en dosis på 0,1 til 0,2 ml/kg lgv (svarende til henholdsvis 0,05 og 0,1 mmol/kg lgv) var den gennemsnitlige elimineringshalveringstid for plasma ($t_{1/2}$) hos raske frivillige med normal nyrefunktion henholdsvis 1,5 og 1,7 timer, og clearance var henholdsvis 100 ± 10 ml/min og 96 ± 12 ml/min. Urinudskillelse er den vigtigste eliminationsvej for gadopiclesol, hvor ca. 98 % af dosis udskilles i urinen efter 48 timer uanset den administrerede dosis.

Linearitet/non-linearitet

Gadopiclesols farmakokinetiske profil er lineær i det undersøgte dosisområde (0,05 til 0,6 ml/kg lgv svarende til 0,025 til 0,3 mmol/kg lgv), uden forskel mellem mænd og kvinder. Gennemsnitlig maksimal koncentration (C_{max}) og arealet under kurven (AUC_{inf}) steg proportionalt med dosis.

Pædiatrisk population

Der blev udført et fase II-forsøg (forsøg 3) med en enkelt dosis gadopiclesol på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) med 60 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år, der modtog CNS-MRI.

De individuelle parametre, der blev forudsagt ud fra den farmakokinetiske populationsmodel og normaliseret efter legemsvægt, var ens for voksne og børn. Den terminale halveringstid var 1,77 timer for aldersgruppen 12-17-år, 1,48 timer for aldersgruppen 7-11-år og 1,29 timer for aldersgruppen 2-6-år. Den mediane clearance varierede fra 0,08 l/time/kg (for aldersgruppen 12-17 år) til 0,12 l/time/kg (for aldersgruppen 2-11 år).

Gadopicles farmakokinetik for børn i alderen 2 til 17 år er sammenlignelig med farmakokinetikken for voksne.

Nyreinsufficiens og dialysabilitet

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er forlænget hos personer med nyreinsufficiens og stiger afhængig af graden af nyreinsufficiens. Hos patienter med let ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$), moderat ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) og svær ($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nyreinsufficiens, var den gennemsnitlige $t_{1/2}$ henholdsvis 3,3, 3,8 og 11,7 timer, og clearance var henholdsvis 1,02, 0,62 og 0,17 ml/min/kg.

C_{max} steg 1,1 gange, 1,1 gange og 1,4 gange og AUC_{inf} steg 1,5 gange, 2,5 gange og 8,7 gange hos patienter med henholdsvis mild, moderat og svær nyreinsufficiens efter en dosis på 0,2 ml/kg lgv (svarende til 0,1 mmol/kg lgv).

Derudover forventes stigningen i C_{max} og AUC_{inf} at være ens med en dosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv) baseret på resultaterne af de farmakokinetiske simuleringer af populationerne.

Urinudskillelse forsinkes med progressionen af niveauet af nyreinsufficiens. Hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens blev mere end 90 % af den administrerede dosis genfundet i urinen inden for 48 timer. Hos patienter med svær nyreinsufficiens blev ca. 84 % af den administrerede dosis genfundet i urinen inden for 5 dage.

Hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) fjernede 4 timers hæmodialyse effektivt gadopicles fra plasma, da procentdelen af faldet af blodkoncentrationer var 95 til 98 % ved slutningen af den første hæmodialysesession.

Vægt

Effekten af vægt blev undersøgt med farmakokinetiske simuleringer af patientpopulationer med en lgv i området mellem 40 kg til 150 kg, der fik en gadopiclesdosis på 0,1 ml/kg lgv (svarende til 0,05 mmol/kg lgv). Forholdet mellem median AUC_{inf} gadopicles mellem en typisk rask forsøgsperson på 70 kg og forsøgspersoner, der vejede 40 kg og 150 kg, var henholdsvis 0,86 og 2,06. Forholdet mellem plasmakoncentrationerne 10, 20 og 30 minutter efter administration mellem en typisk rask person på 70 kg og forsøgspersoner, der vejede 40 kg og 150 kg, varierede fra 0,93 til 1,26.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Forsøg med toksicitet hos unge dyr har ikke afsløret nogen relevante fund.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tetraxetan
Trometamol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Hætteglas

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved op til 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks.

Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre åbningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Fyldte sprøjter

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

10 ml injektionsvæske i et 10 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

15 ml injektionsvæske i et 20 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelser med 1 eller 25.

30 ml injektionsvæske i et 50 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

50 ml injektionsvæske i et 50 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

100 ml injektionsvæske i et 100 ml hætteglas (type I glas) med elastomerprop i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i en 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5 ml, uden nål, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og lukket med et hættelåg i elastomer (brombutyl). Pakningsstørrelse med 1 eller en multipakning indeholdende 10 (10 pakker af 1) fyldte sprøjter.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og lukket med et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til manuel injektion (en forlængerslange og et kateter) i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (en forlængerslange, et kateter og en tom 60 ml plastiksprøjte) i pakningsstørrelse med 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvæske i 15 ml fyldt plastiksprøjte (polypropylen), gradueret for hver 0,5 ml, med en stempelprop i elastomer (brombutyl) og et hættelåg i elastomer (brombutyl) med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (en forlængerslange, et kateter og en tom 115 ml plastiksprøjte) i pakningsstørrelse med 1.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Må ikke bruges, hvis lægemiddel inklusive pakningen er åbnet eller beskadiget.

Injektionsvæsken bør inspiceres visuelt før anvendelse.

En opløsning med synlige tegn på forringelse (såsom partikler i opløsningen, sprækker i hætteglasset) må ikke anvendes.

Før og under brug af produktet skal du følge reglerne for sikkerhed, hygiejne og aseptik.

Hætteglas

Hætteglassets prop må kun gennembøres én gang.

Fyldte sprøjter

Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis der er tegn på lækage.

Den fyldte sprøjte er kun til engangsbrug. Forsøg ikke at genbruge den fyldte sprøjte til engangsbrug, selv efter rengøring eller sterilisering.

Skru stempelstangen ind i sprøjtehuset. Det er vigtigt at rotere og skubbe stempelstangen yderligere $\frac{1}{2}$ omgang, så stemplet kan rotere frit.

Før du bruger den fyldte sprøjte, skal du fjerne hættelåget ved at dreje det.

Tilslutningerne er kompatible med luer 6 %.

Alle luer-tilslutninger skal strammes forsigtigt i hånden uden at stramme dem for meget for at opnå en sikker tilslutning og undgå at beskadige udstyret.

Før patienten tilsluttes, skal du prime den intravenøse slange fuldstændigt og kontrollere at der ikke er luft i systemet: Hold sprøjten oprejst, og skub stemplet fremad, indtil al luft er fjernet, og væske enten kommer til syne ved spidsen af nålen, eller slangen er fyldt.

Dosisvolumenets nøjagtighed er blevet kontrolleret og er i overensstemmelse med ISO 7886-1.

Den leverede dosisnøjagtighed for 15 ml sprøjter, gradueret i 0,5 ml, afhænger af den injicerede volumen. For et volumenområde på 5 til 15 ml kan det variere op til $\pm 0,6$ ml.

Når den bruges sammen med en kontrastsprøjte, skal du følge injektorens brugsanvisning.

Ethvert ubrugt produkt skal kasseres ved afslutningen af undersøgelsen.

Den aftagelige etikette på hætteglasset eller den fyldte sprøjte skal klæbes på patientjournalen, for at præcisere hvilket gadoliniumkontrastmiddel, der er anvendt. Den anvendte dosis skal også noteres. Hvis de elektroniske patientjournaler bliver brugt, skal produktnavnet, batchnummer og dosis skrives ind i journalen.

Eventuelle ubrugte portioner og affaldsmateriale fra bortskaffelse og genstande, der kommer i kontakt med produktet, når dette produkt administreres med et automatisk injektionssystem, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1772/001-025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7 i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.
<http://ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Tekst til kartonæsken (ydre emballage) med 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml og 100 ml hætteglas for alle pakningsstørrelser.

Den udvendige etiket indeholder en Blue box.

Tekst til den indvendige etiket (indre emballage) på 15 ml, 30 ml, 50 ml og 100 ml hætteglas.

Ingen Blue box er inkluderet i den indvendige etiket.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvæske
gadopiclenol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml opløsning indeholder 485,1 mg gadopiclenol (svarende til 0,5 mmol gadopiclenol og til 78,6 mg gadolinium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: tetraxetan, trometamol, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske

<På yderkartonen:>

Enkelt pakke:

1 hætteglas med 3 ml

1 hætteglas med 7,5 ml

1 hætteglas med 10 ml

1 hætteglas med 15 ml

1 hætteglas med 30 ml

1 hætteglas med 50 ml

1 hætteglas med 100 ml

Anden pakke:

25 hætteglas med 7,5 ml

25 hætteglas med 10 ml

25 hætteglas med 15 ml

<På den indvendige etiket:>

15 ml

30 ml

50 ml

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UDLØBSDATO

Ydre emballage
EXP

Indre emballage
Anv. Inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ikke relevant.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke relevant.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1772/001 1 hætteglas med 3 ml
EU/1/23/1772/002 1 hætteglas med 7,5 ml
EU/1/23/1772/003 25 hætteglas med 7,5 ml
EU/1/23/1772/004 1 hætteglas med 10 ml
EU/1/23/1772/005 25 hætteglas med 10 ml
EU/1/23/1772/006 1 hætteglas med 15 ml

EU/1/23/1772/007 25 hætteglas med 15 ml
EU/1/23/1772/008 1 hætteglas med 30 ml
EU/1/23/1772/009 1 hætteglas med 50 ml
EU/1/23/1772/010 1 hætteglas med 100 ml

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Ikke relevant.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Tekst til den indvendige etiket (indre emballage) med 3 ml, 7,5 ml og 10 ml hætteglas.

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Elucirem 0,5 mmol/ml injektion
gadopiclesol
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Ikke relevant.

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml
7,5 ml
10 ml

6. ANDET

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Tekst til kartonæsken (ydre emballage) med 7,5 ml, 10 ml og 15 ml fyldt sprøjte til enkeltpakning og multipakning.

Den udvendige etiket indeholder en Blue box.

Tekst til den indvendige etiket (indre emballage) på 15 ml fyldt sprøjte.

Ingen Blue box er inkluderet i den indvendige etiket.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvæske
gadopiclenol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml opløsning indeholder 485,1 mg gadopiclenol (svarende til 0,5 mmol gadopiclenol og til 78,6 mg gadolinium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: tetraxetan, trometamol, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske

<På yderkartonen:>

Enkelt pakke:

1 fyldt sprøjte med 7,5 ml

1 fyldt sprøjte med 10 ml

1 fyldt sprøjte med 15 ml

1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til manuel injektion (forlængerslange + kateter)

1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til manuel injektion (forlængerslange + kateter)

1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til manuel injektion (forlængerslange + kateter)

1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (forlængerslange + kateter + tom 60 ml sprøjte)

1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (forlængerslange + kateter + tom 60 ml sprøjte)

1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (forlængerslange + kateter + tom 60 ml sprøjte)

1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (forlængerslange + kateter + tom 115 ml sprøjte)

1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (forlængerslange + kateter + tom 115 ml sprøjte)

1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (forlængerslange + kateter + tom 115 ml sprøjte)

Multipakning:

10 fyldte sprøjter med 7,5 ml

10 fyldte sprøjter med 10 ml

10 fyldte sprøjter med 15 ml

<På den indvendige etiket:>

15 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ikke relevant.

8. UDLØBSDATO

Ydre emballage

EXP

Indre emballage

Anv. Inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke relevant.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guerbet

15 rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1772/011 1 fyldt sprøjte med 7,5 ml

EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) fyldte sprøjter med 7,5 ml (multipakning)

EU/1/23/1772/013 1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til manuel injektion (1 forlængerslange + 1 kateter)

EU/1/23/1772/014 1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 60 ml)

EU/1/23/1772/015 1 fyldt sprøjte med 7,5 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 115 ml)

EU/1/23/1772/016 1 fyldt sprøjte med 10 ml

EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) forfyldte sprøjter med 10 ml (multipakning)

EU/1/23/1772/018 1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til manuel injektion (1 forlængerslange + 1 kateter)

EU/1/23/1772/019 1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 60 ml)

EU/1/23/1772/020 1 fyldt sprøjte med 10 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 115 ml)

EU/1/23/1772/021 1 fyldt sprøjte med 15 ml

EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) forfyldte sprøjter med 15 ml (multipakning)

EU/1/23/1772/023 1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til manuel injektion (1 forlængerslange + 1 kateter)

EU/1/23/1772/024 1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 60 ml)

EU/1/23/1772/025 1 fyldt sprøjte med 15 ml med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (1 forlængerslange + 1 kateter + 1 sprøjte med 115 ml)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ikke relevant.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Tekst til den indvendige etiket (indre emballage) med 7,5 ml og 10 ml fyldt sprøjte.

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Elucirem 0,5 mmol/ml injektion
gadopiclesol
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Ikke relevant.

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

7,5 ml
10 ml

6. ANDET

Ikke relevant.

B. INDLÆGSSEDDEL:

Indlægsseddel: Information til patienten

Elucirem 0,5 mmol/ml, injektionsvæske. gadopiclesol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, radiologen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, radiologen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Elucirem
3. Sådan vil du få Elucirem
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Elucirem er et kontrastmiddel, som forstærker kontrasten af billederne, der tages under MRI-undersøgelser. Elucirem indeholder det aktive stof gadopiclesol.

Det forbedrer visualiseringen og afbildningen af unormale strukturer eller læsioner i visse dele af kroppen og hjælper med at skelne mellem sundt og sygt væv.
Det bruges til voksne og børn (2 år og derover).

Det gives som en injektion i din vene. Denne medicin er kun til diagnostisk brug og vil kun blive administreret af sundhedspersonale med erfaring inden for klinisk MRI-praksis.

2. Det, du skal vide, før du begynder at få Elucirem

Tag ikke Elucirem

- hvis du er allergisk over for gadopiclesol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Elucirem (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, radiologen eller apotekspersonalet, før du får Elucirem:

- hvis du tidligere har reageret på et kontrastmiddel,
- hvis du har astma,
- hvis du tidligere har haft allergi (såsom høfeber, nældefeber),
- hvis dine nyrer ikke fungerer optimalt,
- hvis du har haft krampeanfald eller er i behandling for epilepsi,
- hvis du har en sygdom, der påvirker dit hjerte eller dine blodkar.

I alle disse tilfælde vil din læge afgøre, om den påtænkte undersøgelse er mulig eller ej. Hvis du får Elucirem, vil din læge eller radiolog tage de nødvendige forholdsregler og administrationen af det vil blive nøje overvåget.

Din læge eller radiolog kan beslutte at tage en blodprøve for at kontrollere, hvor godt dine nyrer fungerer, før beslutningen om at anvende Elucirem træffes, især hvis du er 65 år eller ældre.

Brug af andre lægemidler sammen med Elucirem

Fortæl det altid til lægen, radiologen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Især skal lægen, radiologen eller apoteket vide, om du tager eller for nylig har taget lægemidler mod hjerte- eller blodtrykslidelser, såsom beta-blokkere, vasoaktive stoffer, angiotensin-konverterende enzyhmæmmere, angiotensin-II receptorantagonister.

Graviditet og amning

Graviditet

Gadopiclenol kan krydse placenta. Det vides ikke, om det påvirker barnet.

Hvis du har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til lægen eller radiologen, da Elucirem ikke bør anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Fortæl det til din læge eller radiolog, hvis du ammer eller skal begynde at amme.

Din læge vil drøfte, hvorvidt du skal fortsætte amningen eller afbryde den i en periode på 24 timer efter, at du har taget Elucirem.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Elucirem har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at køre eller anvende maskiner. Hvis du føler dig dårlig efter undersøgelsen, skal du dog ikke køre eller anvende maskiner.

Elucirem indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 15 ml hætteglas, det vil sige, at den stort set er "natriumfri".

3. Sådan får du Elucirem

Elucirem vil blive injiceret i din vene med en lille nål af specialiseret sundhedspersonale. Det kan administreres manuelt eller ved automatisk injektion.

Din læge eller radiolog vil fastsætte den dosis, du vil modtage, og overvåge injektionen. Den sædvanlige dosis på 0,1 ml/kg legemsvægt er den samme hos voksne og børn på 2 år og derover.

Hos børn vil din læge eller radiolog vil bruge Elucirem i hætteglas med en engangssprøjte for at opnå en bedre præcision af det injicerede volumen.

Efter injektionen vil du blive holdt under opsyn i mindst 30 minutter. Dette er tidspunktet, hvor de fleste uønskede reaktioner (såsom allergiske reaktioner) kan forekomme. I sjældne tilfælde kan reaktionerne dog opstå efter timer eller dage.

Anvendelse til patienter med alvorlige nyreproblemer

Elucirem anbefales ikke til patienter med alvorlige nyreproblemer. Hvis det imidlertid er krævet, vil du kun modtage én dosis Elucirem under scanningen, og du må ikke få en anden injektion i mindst 7 dage.

Anvendelse til ældre

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis, hvis du er 65 år eller ældre, men måske skal du have foretaget en blodprøve for at kontrollere, om dine nyrer fungerer korrekt.

Hvis du har fået for meget Elucirem

Det er højst usandsynligt, at du vil få en overdosis af Elucirem, da den vil blive givet til dig af uddannet sundhedspersonale. Hvis det alligevel sker, kan Elucirem fjernes fra kroppen ved hæmodialyse (blodrensning).

Spørg lægen, radiologen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Efter administration af Elucirem vil du blive holdt under observation. De fleste bivirkninger opstår inden for minutter. Der er en lille risiko for, at du kan få en allergisk reaktion af det. Disse bivirkninger kan opstå med det samme og op til syv dage efter injektionen. Sådanne reaktioner kan være alvorlige og resultere i shock (tilfælde af allergiske reaktioner, der kan bringe dit liv i fare).

Fortæl det straks til din læge, radiolog eller sundhedspersonalet, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, da det kan være de første tegn på et shock:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- svimmelhed (lavt blodtryk)
- åndedrætsbesvær
- udslæt
- hoste, nysen eller løbende næse

Mulige bivirkninger, som er blevet observeret under kliniske forsøg med Elucirem, er angivet nedenfor efter, hvor sandsynlige de er:

Frekvens	Mulige bivirkninger
Almindelige bivirkninger (kan påvirke 1 ud af 10 mennesker)	Reaktion på injektionsstedet* Hovedpine
Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke 1 ud af 100 mennesker)	Allergiske reaktioner** Diarré Kvalme (følelsen af at være syg) Træthed Mavesmerter Udsædvanlig smag i munden Følelse af varme Opkastning (at være syg)

*Reaktion på injektionsstedet omfatter: smerte, hævelse, kold følelse, varm følelse, blå mærker eller rødme.

**Allergiske reaktioner kan omfatte: betændelse i huden, rødme af huden, åndedrætsbesvær, stemmeforstyrrelse, snæverhed i halsen, irritation i halsen, unormal fornemmelse i munden, forbigående rødme i ansigtet (tidlige reaktioner) og hævede øjne, hævelse, udslæt og kløe (sen reaktion).

Der er rapporteret om nefrogen systemisk fibrose (NSF) (som forårsager hærdning af huden og kan også påvirke blødt væv og indre organer) med andre kontrastmidler indeholdende gadolinium, men der er ikke rapporteret om NSF-tilfælde med Elucirem under de kliniske forsøg.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette

bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Elucirem utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset eller den fyldte sprøjte og æsken efter "EXP" eller "Anv. Inden". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel er en klar, farveløs til bleggul opløsning.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen ikke er klar, eller hvis den indeholder synlige partikler.

Hætteglas: Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved op til 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart efter åbning.

Fyldte sprøjter: Må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Elucirem indeholder:

- Aktivt stof: gadopiclesol. Hver ml opløsning indeholder 485,1 mg gadopiclesol (svarende til 0,5 mmol gadopiclesol og 78,6 mg gadolinium).
- Øvrige indholdsstoffer: tetraxetan, trometamol, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2 "Elucirem indeholder natriumchlorid".

Udseende og pakningsstørrelser

Det er en klar, farveløs til bleggul injektionsvæske.

Den fås i pakker, herunder:

- 1 hætteglas med 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 eller 100 ml injektionsvæske.
- 25 hætteglas med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvæske.
- 1 eller 10 (10 x 1) fyldte sprøjter med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvæske.
- 1 fyldt sprøjte med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvæske med administrationssæt til manuel injektion (én forlængerslange og et kateter).
- 1 fyldt sprøjte med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvæske med administrationssæt til Optistar Elite-injektor (én forlængerslange, et kateter og en tom 60 ml-plastiksprøjte).
- 1 fyldt sprøjte med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvæske med administrationssæt til Medrad Spectris Solaris EP-injektor (én forlængerslange, et kateter og en tom 115 ml plastiksprøjte).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrig

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

For detaljer om, hvordan produktet skal bruges, henvises til punkt 6.6 Særlige forholdsregler for bortskaffelse og anden form for håndtering i produktresuméet for dette produkt.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen(-erne)

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR(erne) for gadopicles er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om administration under graviditet og i lyset af tilgængelige data om intratekal administration fra litteraturen, spontane rapporter og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme overvejer PRAC en årsagssammenhæng mellem gadopicles og risici ved brug under graviditet og intratekal administration er i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder gadopicles, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse(r)

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for gadopicles er CHMP af den opfattelse, at fordel-risik-balancen for lægemidlet/-erne, der indeholder gadopicles, er uændret med forbehold af de foreslåede ændringer af produktinformationen

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen(-erne) ændres.