

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 485,1 mg af gadópíklenól (jafngildir 0,5 mmól af gadópíklenól og 78,6 mg af gadólíni).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær, litlaus til fölgul lausn

Meðal osmólalstyrkur við 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH-gildi	7,0-7,8
Seigja við 20 °C	12,5 mPa s
Seigja við 37 °C	7,7 mPa s

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar.

Elucirem er ætlað til notkunar hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri til myndgreiningar með segulómun (MRI) með skuggaefnum til að bæta greiningu og myndbirtingu sjúkdóma með truflun á blóð-heila-þröskuldi og/eða óeðlilegu blóðflæði í eftirfarandi líffærum:

- heila, hrygg og tengdum vefjum miðtaugakerfisins;
- lifur, nýrum, brisi, brjóstum, lungum, blöðruhálskirtli og stoðkerfi.

Elucirem skal eingöngu nota þegar greiningarupplýsingar eru nauðsynlegar og ekki tiltækar með segulómun án skuggaefnis (unenhanced MRI).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis þjáfað heilbrigðisstarfsfólk með tæknilega sérþekkingu á segulómun með gadólíníum má gefa þetta lyf.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Elucirem er 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) til að veita fullnægjandi skuggaefni fyrir allar ábendingar.

Skammtinn skal reikna út á grundvelli líkamspýngdar sjúklingsins og ætti ekki að fara fram úr ráðlögðum skammti fyrir hvert kílógramm líkamspýngdar eins og lýst er í þessum kafla.

Tafla 1 hér á eftir gefur til kynna það rúmmál sem gefa á samkvæmt líkamspýngd.

Tafla 1: Rúmmál Elucirem sem gefa á miðað við líkamspunga

Líkamspungi kíló (kg)	Rúmmál millilítrar (ml)	Magn millimól (mmól)
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

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Gæta skal varúðar hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gadópíklenól á aðeins að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu eftir ítarlegt mat á áhættu/ávinningi og ef greiningarupplýsingar eru nauðsynlegar og liggja ekki fyrir með segulómun án skuggaefnis (sjá kafla 4.4). Ef nauðsynlegt er að nota gadópíklenól skal skammturinn ekki vera stærri en 0,1 ml/kg líkamspýngdar (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspýngdar). Ekki skal nota fleiri en einn skammt meðan á skönnun stendur. Vegna skorts á upplýsingum um endurtekna gjöf á ekki að endurtaka inndælingu gadópíklenóls nema að minnsta kosti 7 dagar líði á milli inndælinga.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar, sérstaklega ef um er að ræða tímabil þar sem lifrarígræðsla á sér stað (sjá hér að framan „Skert nýrnastarfsemi“).

Börn (2 ára og eldri)

Ráðlagður og hámarksskammtur af Elucirem er 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspýngdar) fyrir allar ábendingar. Ekki skal nota fleiri en einn skammt meðan á skönnun stendur.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Elucirem hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu til notkunar í bláæð.

Ráðlagður skammtur er gefinn í bláæð með inndælingu í stökum skammti sem nemur u.þ.b. 2 ml/sek og síðan er skolað með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar með handvirkri inndælingu eða með innspýtingu.

Lyfjagjöf skuggaefnis í bláæð skal, ef mögulegt er, fara fram með sjúklinginn í liggjandi stöðu. Þar sem reynslan sýnir að flestar aukaverkanir koma fram innan nokkurra mínútna frá lyfjagjöf skal fylgjast með sjúklingnum meðan á lyfjagjöf stendur og eftir að henni lýkur í að minnsta kosti hálfa klukkustund (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um lyfið fyrir gjöf.

Börn

Hjá börnum á að nota Elucirem í hettuglösum með einnota sprautu með rúmmáli sem er aðlagð því magni sem á að dæla inn til þess að fá betri nákvæmni í rúmmálið sem dælt er inn.

Myndaöflun

Segulómun með skuggaefni getur hafist eftir inndælinguna og fer það eftir pulsröðunum sem notaðar eru og aðferðarlýsingunni fyrir rannsóknina. Bestur bati á boðum kemur yfirleitt fram í slagæðafasa og á um það bil 15 mínútum eftir inndælingu. Lengdarslökunartímar (T1)-vegnar raða eru sérstaklega hentugar fyrir skuggaefnisrannsóknir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gadóþíklenól má ekki nota í mænuvökva. Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum og banvænum tilvikum, aðallega með aukaverkunum á taugakerfi (t.d. dái, heilakvilla, flogum) við notkun skuggaefna sem innihalda gadólín í mænuvökva.

Beita skal venjulegum varúðarráðstöfunum við segulómskoðun, svo sem að útiloka sjúklinga með gangráð, segulnæmar (ferromagnetic) æðaklemmur, innrennslisdælur, taugaörvandi lyf, kuðungsígræðslur eða grunur um segulnæma aðskotahluti í líkamanum, einkum í auganu.

Segulómun sem gerð er með þessu lyfi skal aðeins greind og túlkuð af heilbrigðisstarfsmönnum sem eru þjálfaðir í túlkun á segulómun með gadólínþættu lyfi.

Engar eða takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir til að rannsaka virkni gadóþíklenól við myndgreiningu á miðtaugakerfi hjá sjúklingum með bólgu-, sýkingar-, sjálfsnæmis- eða afmýlingarraskanir (svo sem heila- og mænusigg), sjúklingum með brátt eða langvinnt kransæðastíflukast eða sjúklingum með mænuskemmdir.

Engar eða takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja heldur fyrir um notkun gadóþíklenól við myndgreiningu á líkamanum hjá sjúklingum með bólgu-, sýkingar- og sjálfsnæmissjúkdóma, þ.m.t. bráða/langvinna brisbólgu, bólgusjúkdóm í þörmum, bólgusjúkdóma á höfði og hálsi og legslímufلاك.

Möguleiki á ofnæmi eða bráðaofnæmisviðbrögðum

- Eins og á við um önnur skuggaefni sem innihalda gadólín geta komið fram ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lífshættuleg. Ofnæmisviðbrögð geta ýmist verið ofnæmi (lýst sem bráðaofnæmisviðbrögðum þegar þau eru alvarleg) eða ekki ofnæmi. Þau geta komið fram annaðhvort strax (innan við 60 mínútur) eftir inndælingu eða seinkað (allt að 7 dagar). Bráðaofnæmisviðbrögð koma strax fram og geta verið banvæn. Þau eru óháð skammti, geta komið fram jafnvel eftir fyrsta skammt lyfsins og eru oft ófyrirsjáanleg.

- Meðan á skoðun stendur er eftirlit læknis nauðsynlegt. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta gjöf skuggaefnisins og hefja sértæka meðferð ef þörf krefur. Þannig skal hafa bláæðaaðgang meðan á allri skoðuninni stendur. Til að hægt sé að grípa til tafarlausra neyðarráðstafana skulu viðeigandi lyf (t.d. adrenalín og andhistamín), barkaslanga og öndunarvél vera til reiðu.
- Hættan á ofnæmisviðbrögðum getur verið meiri hjá sjúklingum með sögu um fyrri viðbrögð við skuggaefnum sem innihalda gadólín, astma eða ofnæmi.

Skert nýrnastarfsemi og almenn bandvefsmyndun í nýrum (NSF)

Áður en gadópíklenól er gefið er mælt með því að allir sjúklingar séu skimaðir fyrir skertri nýrnastarfsemi með prófum á rannsóknarstofu.

Greint hefur verið frá tilvikum um almenna bandvefsmyndun í nýrum í tengslum við notkun sumra skuggaefna sem innihalda gadólín hjá sjúklingum með bráða eða langvinna alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín./1,73 m²). Sjúklingar sem gangast undir lifrarígræðslu eru í sérstakri hættu þar sem tíðni bráðrar nýrnabilunar er há hjá þessum hópi. Þar sem hugsanlegt er að NSF komi fram við notkun á gadópíklenóli skal aðeins nota það hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu eftir ítarlegt mat á ávinningi/áhættu og ef greiningarupplýsingar eru nauðsynlegar og liggja ekki fyrir með segulómun án skuggaefnis.

Blóðskilun stuttu eftir gjöf á gadópíklenóli getur verið gagnleg til að fjarlægja það úr líkamanum. Engar vísbendingar eru um að hægt sé að hefja blóðskilun til að fyrirbyggja eða meðhöndla NSF hjá sjúklingum sem ekki eru þegar í blóðskilun.

Aldraðir

Þar sem úthreinsun gadópíklenóls um nýru getur verið skert hjá öldruðum er sérstaklega mikilvægt að skima sjúklinga 65 ára og eldri með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Krampar

Eins og við á um önnur skuggaefni sem innihalda gadólín er nauðsynlegt að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með lækkaðan krampaþröskuld. Öll tæki og lyf sem nauðsynleg eru til að koma í veg fyrir krampa sem koma fram við segulómsskoðun verða að vera tilbúin til notkunar áður.

Utanæðaleki

Gæta skal varúðar meðan á lyfjagjöf stendur til að koma í veg fyrir utanæðaleka. Ef lyfið berst utan æðar verður að stöðva inndælinguna tafarlaust. Ef um staðbundin viðbrögð er að ræða skal meta þau og veita meðferð eftir þörfum.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma á aðeins að gefa gadópíklenól að undangengnu nákvæmu mati á áhættu og ávinningi þar sem engar upplýsingar liggja enn fyrir.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í 15 ml, það er að segja nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliðanotkun lyfja sem taka þarf tillit til

Beta-blokkar, æðavirk efni, ACE-hemlar, angíótensín II viðtakablokkar draga úr verkun þess verkunarmáta sem bætir hjarta- og æðasjúkdóma. Læknirinn verður að afla upplýsinga fyrir inndælingu gadópíklenóls um samhliða inntöku þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun skuggaefna sem innihalda gadólín, þ.m.t. gadópíklenól, á meðgöngu. Gadópíklenól getur farið yfir fylgju. Ekki er vitað hvort útsetning fyrir gadólíni tengist aukaverkunum hjá fósturun. Dýrarannsóknir sýndu lítil fylgjuskipti og bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Elucirem á meðgöngu nema notkun gadópíklenóls sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagið

Skuggaefni sem innihalda gadólín skiljast út í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Við klínískka skammta er ekki búist við neinum áhrifum á ungbarnið vegna lítills magns útskilnaðar í mjólk og lítills frásogs úr meltingarvegi. Ákvörðun um hvort brjóstagið er haldið áfram eða hætt í 24 klst. eftir gjöf Elucirem skal tekin af lækni og mjólkandi móður.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til skertrar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Elucirem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar voru verkur á stungustað, höfuðverkur, ógleði, kuldi á stungustað, þreyta og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 hér á eftir sýnir aukaverkanir sem byggðar voru á klínískum rannsóknum á 1.047 einstaklingum sem útsettir voru fyrir gadópíklenóli á bilinu 0,05 ml/kg líkamsþyngdar (jafngildir 0,025 mmól/kg líkamsþyngdar) til 0,6 ml/kg líkamsþyngdar (jafngildir 0,3 mmól/kg líkamsþyngdar).

Aukaverkanirnar eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir gjöf á gadópíklenól

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	
	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	-	Ofnæmi*
Taugakerfi	Höfuðverkur	Bragðskynstruflanir
Meltingarfæri	-	Niðurgangur, ógleði, kviðverkir, uppköst
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað**	Þreyta, hitatilfinning

* Þar með talið tafarlaus (ofnæmishúðbólga, hörundsroði, mæði, raddtruflun, þrengsli í hálsi, erting í hálsi, náladofi í munni og andlitsroði) og síðkomin (bjúgur umhverfis augu, þroti, útbrot og kláði) viðbrögð.

** Viðbrögð á stungustað fela í sér eftirfarandi hugtök: verkur á stungustað, búgur á stungustað, kuldi á stungustað, hiti á stungustað, margúll á stungustað og roði á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Ofnæmi

Tafarlaus viðbrögð eru meðal annars ein eða fleiri áhrif sem koma fram samtímis eða í röð, sem oftast eru viðbrögð í húð, öndunarferum og/eða æðum. Hvert teikn getur verið viðvörunarmerki um byrjandi ofnæmislost og leiðir í mjög sjaldgæfum tilfellum til dauða.

Almenn bandvefsmyndun í nýrum (NSF)

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum nýrnatengdrar bandvefsmyndunar (NSF) við notkun annarra skuggaefna sem innihalda gadólín (sjá kafla 4.4).

Börn (2 ára og eldri)

Alls tóku 80 börn á aldrinum 2 ára og eldri þátt í klínísku rannsókninni.

Í samanburði við fullorðna sýndi öryggi gadópíklenól hjá þessum sjúklingahópi ekki fram á neinn sérstakan öryggisvanda.

Alls komu 31 meðferðartilvik fram meðan á gjöf gadópíklenóls stóð og/eða eftir að henni lauk hjá 14 sjúklingum (17,5%). Greint var frá tólf tilvikum aukaverkana hjá hópnum sem fékk lyfið við myndgreiningu á miðtaugakerfi og tveimur tilvikum hjá hópnum sem fékk lyfið við myndgreiningu í líkamsrannsókn (Body-cohort).

Af þessum aukaverkunum var talið að 1 tilvik hjá 1 sjúklingi (1,25%) úr hópnum sem fékk lyfið við myndgreiningu á miðtaugakerfinu tengdist gadópíklenóli.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hámarks stakur dagskammtur sem prófaður var hjá mönnum var 0,6 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,3 mmól/kg líkamspunga), sem samsvarar 6-földum ráðlögðum skammti.

Enn sem komið er hefur ekki verið greint frá neinum merkjum um eitrun vegna ofskömmunar.

Hægt er að fjarlægja gadópíklenól með blóðskilun. Hins vegar eru engar vísbendingar um að blóðskilun henti til að koma í veg fyrir almenna bandvefsmyndun í nýrum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Skuggaefni sem hafa meðseglandi áhrif, ATC-flokkur: V08CA12.

Gadóþíklenól er meðseglandi efni fyrir segulómun (MRI).

Verkunarháttur

Áhrifin sem koma fram þegar skuggaefnið er notað við myndgreiningu eru fyrir tilstilli gadóþíklenóls, fjölhringlaga ójónaðs flóka gadólíns, virka hlutans sem eykur spennuslökunarhraða vatnsróteinda í aðlægum líffærum líkamans, sem leiðir til aukins merkjastyrks (birtu) vefja.

Þegar gadóþíklenól er sett í segulsvið (sjúklingur í segulómtæki) styttr gadóþíklenól T_1 og T_2 spennuslökunartímann í markvefjum. Hversu mikið skuggaefni getur haft áhrif á spennuslökunarhraða vatns í vefjum ($1/T_1$ eða $1/T_2$) er kallað spennuslökun (r_1 eða r_2).

Gadóþíklenól sýnir mikla spennuslökun í vatni (sjá töflu 3) vegna efnafræðilegrar uppbyggingar sinnar, vegna þess að það getur skipt út tveimur vatnssameindum, sem tengjast gadólíni, til að fylla í tengitölu sína (coordination number) til viðbótar við köfnunarefnissameindirnar fjórar og súrefnissameindirnar þrjár í karboxýlathluta gadóþíklenól-klóefnisins. Þetta skýrir að þegar gadóþíklenól er gefið í sem svarar helmingsskammti miðað við gadólín samanborið við önnur ósértæk skuggaefni sem innihalda gadólín, getur það valdið sömu áhrifum.

Tafla 3: Spennuslökun við 37 °C fyrir gadóþíklenól

Segulsvið	r_1 (mmól ⁻¹ .l.s ⁻¹)			r_2 (mmól ⁻¹ .l.s ⁻¹)		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Spennuslökun í vatni	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Spennuslökun í líffræðilegum vökvum	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Verkun og öryggi

Tvær lykilrannsóknir tóku til fullorðinna sjúklinga sem fóru í segulómun með gadóþíklenól við 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) og segulómun með gadóbútról við 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamspunga). Ein rannsókn (rannsókn 1; PICTURE) náði til 256 sjúklinga með þekkta eða miklar líkur á meinsemd í miðtaugakerfi með skemmdum á blóð-heila-þröskuldi (t.d. frum- og afleidd æxli). Meirihluti sjúklinga (72%) var með heilaæxli, 20% voru með meinvörp í heila eða hrygg og 8% voru með önnur mein.

Hin rannsóknin (rannsókn 2; PROMISE) tók til 304 sjúklinga með þekkt eða grunuð frávik eða meinsemd á öðrum líkamssvæðum (8% á höfði og hálsi, 28% á brjóstholi, 35% á kvið, 22% á mjaðmagrind og 7% á stoðkerfi), hvorutveggja byggt á niðurstöðum fyrri myndgreiningaraðgerða, svo sem tölvusneiðmyndar eða segulómunar. Algengustu meinvörpin voru brjóstæxli (23%) og lifraræxli (21%).

Aðalendapunkturinn var mat á myndbirtingu meinsemdar, byggt á 3 greiningarskilmerkjum (co-criteria) (mörkin afmörkuð, innri formgerð og hversu mikil áhrif skuggaefnis er) af þremur sjálfstæðum blinduðum lesurum, með 4 punkta kvarða. Meðalskor greiningarskilmerkja fyrir hverja af þremur myndbirtingum meinsemda fyrir vefjaskemmdir var reiknuð sem summa stiga fyrir allt að 3 dæmigerðustu meinsemdir deilt með fjölda vefjaskemmda.

Báðar rannsóknir sýndu:

- Yfirburði segulóm skoðunar án-/með skuggaefnis áhrifa (Paired) með gadópíklenóli umfram segulóm skoðun án skuggaefnis (unenhanced MRI) (Pre) fyrir öll þrjú myndbirtingarskilmerki vefjaskemmda ($p < 0,0001$ fyrir alla þrjá lesarana, þöruð t-próf á samsvarandi vefjaskemmdum).
- Að verkun gadópíklenóls við 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamsþunga) var ekki lakari en verkun (non-inferiority) gadóbútróls við 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamsþunga) ($p < 0,0001$ fyrir alla þrjá lesarana, þöruð t-próf á samsvarandi vefjaskemmdum).

Samantektargreining á meginútkomu hjá lesurunum þrem og fyrir hvert myndbirtingarskilmerki vefjaskemmdar sýndi einnig fram á að gadópíklenól var ekki lakara við 0,05 mmól/kg en gadóbútról við 0,1 mmól/kg í báðum rannsóknunum, eins og sýnt er í töflu 4 hér á eftir.

Tafla 4: Myndbirting meinsemdar – Fjargreining (úrlestur framkvæmdur á öðrum stað) - Greiningarsett í heild sinni

		LS Meðaltal (SE)			95% CI	p-gildi
	n sjúklingar	Gadópíklenól	Gadóbútról	Mismunur	munur	
Rannsókn 1 (PICTURE)						
Afmörkun ramma	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Innri formfræði	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Gráða skuggaefnisaukningar	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Rannsókn 2 (PROMISE)						
Afmörkun ramma	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Innri formfræði	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Gráða skuggaefnisaukningar	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546
CI: Öryggisbil; LS: Minnstu fervik; SE: Staðalvilla.						

CI: Öryggisbil; LS: Minnstu fervik; SE: Staðalvilla.

Aukaviðmiðin sem metin voru m.a. magnbundið mat (hlutfall skuggaefnis við hávaða, hlutfall meinsemda við heila (bakgrunnshlutfall) og hlutfall aukningar meinsemda), heildargreining og áhrif á meðhöndlun sjúklinga.

Í rannsókn 1 var hlutfall meinsemda á heila og hlutfall aukningar meinsemda tölfræðilega marktækt hærra þegar gadópíklenól var 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamsþunga) samanborið við gadóbútról við 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamsþunga) hjá öllum þremur lesendunum. Hlutfall skuggaefnis og hávaða var tölfræðilega marktækt hærra hjá tveimur lesendum. Í rannsókn 2 var hlutfall aukningar á meinsemdum marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu gadópíklenól við 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamsþunga) samanborið við þá sem fengu gadóbútról við 0,1 ml/kg líkamsþunga (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamsþunga) og enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram á hlutfalli meinsemda og bakgrunns.

Lagt var mat á breytur fyrir myndbirtingu meinsemda (t.d. sameiginlegir aðalendapunktur (co-primary endpoints) og mælanlegt mat, svo sem hlutfall skuggaefnis og hávaða, hlutfall meinsemda á heila (bakgrunnur) og hlutfall aukningar meinsemda) í öllum meinsemdum sem blindaðir lesarar greindu, óháð stærð þeirra, hjá fleiri en 86% sjúklinga í rannsókninni á miðtaugakerfi og hjá fleiri en 81% sjúklinga í líkamsrannsókninni sem voru með ekki fleiri en 3 meinsemdir. Hjá eftirstandandi sjúklingum með fleiri en 3 sýnilegar meinsemdir var valinn undirhópur af 3 dæmigerðustu meinsemdunum til að leggja mat á sameiginlegu aðalendapunktana. Þar af leiðandi voru viðbótarmeinsemdirnar ekki metnar hjá þessum sjúklingum. Af þessum sökum er ekki hægt að framreikna tæknilega getu til myndbirtinga á meinsemdum fyrir þær meinsemdir sem ekki voru valdar hjá báðum skuggaefnunum.

Heildargreiningin var metin með hnattrænu samsvöruðu pari (lestur mynda úr báðum segulómunum metinn hlið við hlið) af þremur blinduðum lesurum til viðbótar í hvorri rannsókn. Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 5 hér á eftir. Í rannsókn 1 völdu flestir lesaranna frekar myndir sem fengnar voru með gadópíklenól. Í rannsókn 2 gerðu lesararnir í flestum tilvikum ekki greinarmun á myndunum sem fengnar voru með gadópíklenól og gadóbútról.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi heildargreiningarval fyrir rannsókn 1 (miðtaugakerfi) og rannsókn 2 (líkamrannsókn)

		Lesari	N	gadópíklenól ákjósanlegra	Engar kjörstillingar	gadóbútról ákjósanlegra	p-gildi*
Rannsókn 1 (miðtaugakerfi)		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
Rannsókn 2 (líkami)		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 signed-rank próf.

Tilkynnt var um breytingu á meðferðaráætlun sjúklings eftir gjöf gadópíklenóls í 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) hjá 23,3% sjúklinga í rannsókn 1 og 30,1% sjúklinga í rannsókn 2. Greining á undirhópum í rannsókn 1 leiddi í ljós að hægt var að breyta meðferðaráætluninni hjá 64% þeirra 22 sjúklinga sem rannsakandinn taldi að ekki væri hægt að meta sjúkdómsgreininguna (eða ekki var hægt að ákvarða stig tróðæxlis) á grundvelli óbættar segulómunar, 28% 81 sjúklings með illkynja greiningu og um 12% 111 sjúklinga með greiningu án illkynja sjúkdómsgreiningar.

Í rannsókn 2 var hægt að breyta meðferðaráætlun eftir segulómun með gadópíklenól hjá 41% af 22 sjúklingum með ómetanlega greiningu á grundvelli óbættar segulómunar, 32% af 165 sjúklingum með illkynja greiningu og 14% af 64 sjúklingum með greiningu án illkynja sjúkdómsgreiningar.

Allar myndir úr báðum lykilrannsóknunum á miðtaugakerfi og á líkama voru lesnar eftir lok rannsóknanna á blindaðan, óparaðan og slembiraðaðan hátt. Mikið samræmi kom fram í greiningu meinsemda á milli 0,05 mmól/kg skammts af gadópíklenól og 0,1 mmól/kg skammts af gadóbútról, bæði á milli meinsemda og á milli sjúklinga. Samantekt niðurstaðnanna má sjá í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6: Samræmi í greiningu meinsemda á milli gadópíklenóls við 0,05 mmól/kg og gadóbútróls við 0,1 mmól/kg

	Fullkominn samsvörun meinsemda*	Fullkomin samsvörun sjúklinga*
Rannsókn 1 (miðtaugakerfi)	88,0% til 89,8%	84,3% til 86,0%
Rannsókn 2 (líkami) overall	92,3% til 95,5%	81,3% til 85,0%
Höfuð og háls	89,5% til 100%	70,6% til 94,1%
Brjósthol	88,3% til 93,2%	69,8% til 73,2%
Mjadmagrind	91,7% til 100%	87,5% til 94,6%
Kviðarhol	94,6% til 95,2%	84,0% til 87,2%
Stoðkerfi	100%	100%

*Svið gilda samkvæmt lesara (3 lesarar á hvert svæði)

Börn

Ein könnunarrannsókn (rannsókn 3) með stökum skammti af gadópíklenól (0,1 ml/kg líkamsþyngdar sem jafngildir 0,05 mmól/kg líkamsþyngdar) tók til 80 barna á aldrinum 2 til 17 ára með 60 sjúklinga sem fóru í segulómun af miðtaugakerfi og 20 sjúklinga sem fóru í segulómun af líkamanum.

Verkun við greiningu var metin og enginn munur var á milli aldurshópa hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Elucirem hjá einum eða fleiri undirhópum barna við greiningu og myndbirtingu á kvillum eða vefjaskemmdum sem grunur leikur á að séu óeðlilegar í æðum á ýmsum líkamssvæðum til sjúkdómsgreiningar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Nýting (absolute bioavailability) gadópíklenóls (hjá mönnum) er 100% þar sem það er aðeins gefið í bláæð.

Eftir 0,1 til 0,2 ml/kg líkamspunga skammt í bláæð (jafngildir 0,05 og 0,1 mmól/kg líkamspunga) var hámarksþéttni $C_{\max}$ 525 ± 70 µg/ml og 992 ± 233 µg/ml, talið í sömu röð. $C_{\max}$ hækkaði 1,1-falt, 1,1-falt og 1,4-falt og $AUC_{\inf}$ hækkaði 1,5-falt, 2,5-falt og 8,7-falt hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, eftir 0,2 ml/kg líkamspunga skammt (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamspunga).

Auk þess er gert ráð fyrir að aukning á $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ sé svipuð með 0,1 ml/kg líkamspunga skammti (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) samkvæmt niðurstöðum lyfjahvarfahermunar.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð dreifist gadópíklenól hratt um utanfrumuvökvann.

Eftir 0,1 ml/kg líkamspunga skammt (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) var dreifingarrúmmál V_d $12,9 \pm 1,7$ l.

Binding 153Gd-gadópíklenóls *in vitro* við plasmaprótein manna er hverfandi og óháð þéttni gadópíklenóls, þar sem 153Gd-gadópíklenól er bundið 0,0-1,8% við plasmaprótein manna og 0,0-0,1% við rauð blóðkorn manna.

Umbrot

Gadópíklenól umbrotnar ekki.

Skortur á umbrotum er staðfestur í *in vitro* gögnum með því að nota samsettar lifrarfrymisagnir úr mönnum sem eru ræktaðar með 153Gd-gadópíklenól. Eftir 120 mínútur hélst $\geq 95\%$ af 153Gd-gadópíklenól í óbreyttu formi. Niðurstöðurnar voru svipaðar þegar hitamældar lifrarfrymisagnir úr mönnum (neikvæð viðmið) voru teknar inn með 153Gd-gadópíklenól, sem bendir til þess að 153Gd-gadópíklenól umbrotni ekki.

Brotthvarf

Gadópíklenól skilst hratt út á óbreyttu formi um nýru með gauksúni. Eftir skammt sem nam 0,1 til 0,2 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 og 0,1 mmól/kg líkamspunga) var meðal helmingunartími brotthvarfs í plasma ($t_{1/2}$) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum með eðlilega nýrnastarfsemi 1,5 klst. og 1,7 klst. hjá þeim sem fengu lyfið og úthreinsun var 100 ± 10 ml/mín. og 96 ± 12 ml/mín., talið í sömu röð. Útskilnaður með þvagi er helsta brotthvarfsleið gadópíklenóls (gadópíklenól), en um 98% af skammtinum skilst út með þvagi eftir 48 klst. óháð gefnum skammti.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf gadópíklenóls eru línuleg á því skammtabili sem rannsakað var (0,05 til 0,6 ml/kg líkamspunga sem jafngildir 0,025 til 0,3 mmól/kg líkamspunga), án þess að munur sé á milli karla og kvenna. Meðalhámarksþéttni ($C_{\max}$) og flatarmál undir ferli ($AUC_{\inf}$) jukust í réttu hlutfalli við skammtinn.

Börn

Gerð var ein II. stigs rannsókn (rannsókn 3) með stökum skammti af gadópíklenól í 0,1 ml/kg líkamspunga (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) og tóku 60 börn á aldrinum 2 til 17 ára þátt í segulómun af miðtaugakerfi.

Einstaklingsbundnar breytur sem spáð var út frá lyfjahvarfalíkani þýðisins og voru staðlaðar eftir líkamspunga voru svipaðar hjá fullorðnum og börnum. Lokahelmingunartími var 1,77 klst. hjá aldurshópnum 12-17 ára, 1,48 klst. hjá aldurshópnum 7-11 ára og 1,29 klst. hjá aldurshópnum 2-6 ára. Miðgildi úthreinsunar var á bilinu 0,08 l/klst./kg (fyrir aldurshópinn 12-17 ára) til 0,12 l/klst./kg (fyrir aldurshópinn 2-11 ára).

Lyfjahvörf gadópíklenóls hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára eru sambærileg við lyfjahvörf hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi og skilunarhæfni

Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengist hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og eykst með skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt ($60 \leq eGFR < 90$ ml/mín.), miðlungsmikið ($30 \leq eGFR < 60$ ml/mín.) og verulega ($15 \leq eGFR < 30$ ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi var meðal $t_{1/2}$ 3,3; 3,8 og 11,7 klst. og úthreinsun var 1,02, 0,62 og 0,17 ml/mín./kg, í þessari röð.

Hámarksþéttni $C_{\max}$ jókst 1,1-falt, 1,1-falt og 1,4-falt og $AUC_{\inf}$ jókst 1,5-falt, 2,5-falt og 8,7-falt hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, eftir 0,2 ml/kg líkamspunga skammt (jafngildir 0,1 mmól/kg líkamspunga).

Auk þess er gert ráð fyrir að aukning $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ sé svipuð með 0,1 ml/kg líkamspunga skammti (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga) samkvæmt niðurstöðum lyfjahvarfahermunar.

Útskilnaði í þvagi seinkar með versnun á skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi komu meira en 90% af gefnum skammti fram í þvagi innan 48 klst. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi endurheimtust um 84% af gefnum skammti í þvagi innan 5 daga.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi fjarlægði 4 klst. blóðskilun gadópíklenóls úr plasma á áhrifaríkan hátt þar sem hlutfall lækkunar á blóðþéttni var 95 til 98% í lok fyrstu blóðskilunarlotunnar.

Þyngd

Áhrif þyngdar voru rannsökuð með lyfjahvarfahermun hjá þýði sjúklinga með líkamspunga á bilinu 40 kg til 150 kg og fengu 0,1 ml/kg líkamspunga skammt af gadópíklenól (jafngildir 0,05 mmól/kg líkamspunga). Hlutföll miðgildi $AUC_{\inf}$ gadópíklenóls milli dæmigerðs heilbrigðs einstaklings sem vó 70 kg og einstaklinga sem vógu 40 kg og einstaklinga sem vógu 150 kg voru 0,86 og 2,06, í þessari röð. Hlutfall plasmaþéttni 10, 20 og 30 mínútum eftir gjöf hjá dæmigerðum heilbrigðum einstaklingi sem vó 70 kg og einstaklingum sem vógu 40 kg og 150 kg var á bilinu 0,93 til 1,26.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Rannsóknir á eiturverkunum hjá ungum dýrum hafa ekki leitt í ljós neinar niðurstöður sem skipta máli.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tetraxetan

Trómetamól

Saltsýra (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Fyrir hettuglös:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við allt að 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8 °C, nema opnun hafi átt sér stað við stýrðar og fullgiltar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fyrir hettuglös:

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur verið rofið, sjá kafla 6.3.

Fyrir áfylltar sprautur:

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

3 ml stungulyf, lausn í 10 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærð 1.

7,5 ml stungulyf, lausn í 10 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærðum 1 eða 25.

10 ml stungulyf, lausn í 10 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærðunum 1 eða 25.

15 ml stungulyf, lausn í 20 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærðum 1 eða 25.

30 ml stungulyf, lausn í 50 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærð 1.

50 ml stungulyf, lausn í 50 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærð 1.

100 ml stungulyf, lausn í 100 ml hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa í pakkingastærð 1.

7,5 ml, 10 ml eða 15 ml af stungulyfi, lausn í 15 ml áfylltri sprautu úr plasti (pólýprópýleni), með 0,5 ml kvörðun, án nálar, með gúmmístimpli (brómóbútýl) og hettu með gúmmítappa (brómóbútýl). Pakkingastærð með 1 eða fjölpakking sem inniheldur 10 (10 pakkingar með 1) áfylltar sprautur.

7,5 ml, 10 ml eða 15 ml af stungulyfi, lausn í 15 ml plast (pólýprópýlen) áfylltri sprautu, með 0,5 ml kvörðun, með gúmmístimpli (brómóbútýl) og innsiglið með gúmmítappa (brómóbútýl) með ísetningarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (ein framlenging og einn leggur) í pakkingastærð 1.

7,5 ml, 10 ml eða 15 ml af stungulyfi, lausn í 15 ml af áfylltri sprautu úr plasti (pólýprópýleni), með 0,5 ml kvörðun, með gúmmístimpli (brómóbútýl) og lokuð með gúmmítappa (brómóbútýl) með lyfjagjafarloki fyrir Optistar Elite inndælingartæki (ein framlenging, einn leggur og ein tóm 60 ml plastsprauta) í pakkingastærð 1.

7,5 ml, 10 ml eða 15 ml af stungulyfi, lausn í 15 ml áfylltri sprautu úr plasti (pólýprópýleni), með 0,5 ml kvörðun, með gúmmístimpli (brómóbútýl) og lokuð með gúmmítappa (brómóbútýl) með lyfjagjafarloki fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (ein framlenging, einn leggur og ein tóm 115 ml plastsprauta) í pakkingastærð 1.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notið ekki ef lyfið, þ.m.t. umbúðir, er opnuð eða skemmd.

Stungulyfið, lausn á að skoða fyrir notkun.

Ekki má nota lausn með sýnilegum merkjum um skemmdir (svo sem agnir í lausninni, sprungur í hettuglasinu).

Fylgið reglum um öryggi, hollustuhætti og smitgát fyrir og meðan á notkun lyfsins stendur.

Fyrir hettuglös:

Aðeins skal stinga gat á tappann á hettuglasinu einu sinni.

Fyrir áfylltar sprautur:

Ekki nota áfylltu sprautuna ef einhver merki eru um leka.

Áfyllta sprautan er eingöngu einnota. Ekki reyna að nota áfylltu sprautuna aftur, jafnvel eftir að hún hefur verið hreinsuð eða dauðhreinsuð.

Skrúfið þrýstistöngina í sprautustimpilinn. Það er mikilvægt að snúa og ýta á þrýstistöngina til viðbótar ½ snúning þannig að stimpillinn geti snúist óhindrað.

Áður en áfyllta sprautan er notuð skal fjarlægja hlífðarhettuna með því að snúa henni.

Tengingin er samrýmanleg við luer 6%.

Allar luer tengingar skal herða varlega án þess að herða um of til að tryggja örugga tengingu og til að koma í veg fyrir skemmdir á tækinu.

Áður en sprautan er tengd við sjúklinginn skal undirbúa (prime) innrennisslönguna og ganga úr skugga um að ekki sé loft til staðar: halda sprautunni uppréttri og þrýsta stimplinum þar til allt loft hefur verið tæmt og vökvi annaðhvort sést á nálaroddinum eða slangan er fyllt.

Nákvæmni skammtarúmmáls hefur verið kannað og er í samræmi við ISO 7886-1.

Nákvæmni þess skammts sem gefinn er fyrir 15 ml sprautur, með 0,5 ml kvörðun, fer eftir því rúmmáli sem dælt er inn. Fyrir rúmmál á bilinu 5 til 15 ml getur það verið allt að $\pm 0,6$ ml.

Þegar lyfið er notað með inndælingartæki skal fylgja notkunarleiðbeiningum inndælingartækis.

Farga skal öllum lyfjaleifum við lok skoðunartímans.

Merkimiðinn sem er á hettuglasinu eða áfylltu sprautunni á að líma á sjúkraskrá sjúklingsins til að hægt sé að skrá nákvæmlega gadólín skuggaefnið sem notað er. Einnig skal skrá þann skammt sem notaður er. Ef rafrænar sjúkraskrár eru notaðar skal skrá heiti lyfsins, lotunúmer og skammt í sjúkraskrá sjúklingsins.

Öllum ónotuðum hlutum og úrgangi vegna förgunar og hlutum sem komast í snertingu við lyfið, þegar lyfið er gefið með sjálfvirkum búnaði, skal farga í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1772/001-025

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Texti fyrir öskju (ytri umbúðir) með 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml og 100 ml hettuglasi fyrir allar pakkningastærðir.

Ytri merkimiðinn inniheldur bláa öskju.

Texti á innri merkimiða (innri umbúðir) með 15 ml, 30 ml, 50 ml og 100 ml hettuglasi.

Enginn „Blue box“texti er á innri merkimiðanum.

1. HEITI LYFS

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf, lausn
gadópíklenól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 485,1 mg af gadópíklenól (jafngildir 0,5 mmól af gadópíklenól og 78,6 mg af gadólíni).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tetraxetan, trómetamól, saltsýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Á ytri öskjunni:

Stakur pakki:

1 hettuglas með 3 ml

1 hettuglas með 7,5 ml

1 hettuglas með 10 ml

1 hettuglas með 15 ml

1 hettuglas með 30 ml

1 hettuglas með 50 ml

1 hettuglas með 100 ml

Aðrar pakkningar:

25 hettuglös með 7,5 ml

25 hettuglös með 10 ml

25 hettuglös með 15 ml

Á innri miðanum:

15 ml

30 ml

50 ml

100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Á ekki við.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Á ekki við.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Á ekki við.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1772/001 1 hettuglas með 3 ml
EU/1/23/1772/002 1 hettuglas með 7,5 ml
EU/1/23/1772/003 25 hettuglös með 7,5 ml
EU/1/23/1772/004 1 hettuglas með 10 ml
EU/1/23/1772/005 25 hettuglös með 10 ml
EU/1/23/1772/006 1 hettuglas með 15 ml
EU/1/23/1772/007 25 hettuglös með 15 ml
EU/1/23/1772/008 1 hettuglas með 30 ml
EU/1/23/1772/009 1 hettuglas með 50 ml
EU/1/23/1772/010 1 hettuglas með 100 ml

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Texti á innri merkimiða (innri umbúðir) með 3 ml, 7,5 ml og 10 ml hettuglasi.

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf
gadópíklenól
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Á ekki við.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml
7,5 ml
10 ml

6. ANNAD

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Texti fyrir öskju (ytri umbúðir) með 7,5 ml, 10 ml og 15 ml áfylltri sprautu í stökum umbúðum og fjölpakkningu.

Ytri merkimiðinn inniheldur „Blue box“ texta.

Texti á innri merkimiða (innri umbúðir) með 15 ml áfylltri sprautu.

Enginn „Blue box“ texti er á innri merkimiðanum.

1. HEITI LYFS

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf, lausn
gadópíklenól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 485,1 mg af gadópíklenól (jafngildir 0,5 mmól af gadópíklenól og 78,6 mg af gadólíni).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tetraxetan, trómetamól, saltsýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Á ytri öskjunni:

Stakur pakki:

1 áfyllt sprauta með 7,5 ml

1 áfyllt sprauta með 10 ml

1 áfyllt sprauta með 15 ml

1 áfyllt sprauta með 7,5 ml með inndælingarsetti fyrir handvirka inndælingu (framlengingarlína + æðaleggur)

1 áfyllt sprauta með 10 ml með lyfjagjafarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (framlengingarlína + æðaleggur)

1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (framlengingarlína + æðaleggur)

1 áfyllt sprauta með 7,5 ml ásamt inndælingarsetti fyrir Optistar Elite inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 60 ml sprauta)

1 áfyllt sprauta með 10 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Optistar Elite inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 60 ml sprauta)

1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Optistar Elite inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 60 ml sprauta)

1 áfyllt sprauta með 7,5 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 115 ml sprauta)

1 áfyllt sprauta með 10 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 115 ml sprauta)

1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (framlengingarlína + æðaleggur + tóm 115 ml sprauta)

Fjölpakkning:

10 áfylltar sprautur með 7,5 ml

10 áfylltar sprautur með 10 ml

10 áfylltar sprautur með 15 ml

Á innri miðanum:

15 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Á ekki við.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Á ekki við.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Guerbet

15 rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1772/011 1 áfyllt sprauta með 7,5 ml

EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) áfylltar sprautur með 7,5 ml (fjölpakkning)

EU/1/23/1772/013 1 áfyllt sprauta með 7,5 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur)

EU/1/23/1772/014 1 áfyllt sprauta með 7,5 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Optistar Elite inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 60 ml sprauta)

EU/1/23/1772/015 1 áfyllt sprauta með 7,5 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 115 ml sprauta)

EU/1/23/1772/016 1 áfyllt sprauta með 10 ml

EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) áfylltar sprautur með 10 ml (fjölpakkning)

EU/1/23/1772/018 1 áfyllt sprauta með 10 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur)

EU/1/23/1772/019 1 áfyllt sprauta með 10 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Optistar Elite inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 60 ml sprauta)

EU/1/23/1772/020 1 áfyllt sprauta með 10 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 115 ml sprauta)

EU/1/23/1772/021 1 áfyllt sprauta með 15 ml

EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) áfylltar sprautur með 15 ml (fjölpakkning)

EU/1/23/1772/023 1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir handvirka inndælingu (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur)

EU/1/23/1772/024 1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Optistar Elite inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 60 ml sprauta)

EU/1/23/1772/025 1 áfyllt sprauta með 15 ml ásamt lyfjagjafarbúnaði fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (1 framlengingarlína + 1 æðaleggur +1 115 ml sprauta)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Texti á innri merkimiða (innri umbúðir) með 7,5 ml og 10 ml áfylltri sprautu.

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf
gadópíklenól
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Á ekki við.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

7,5 ml
10 ml

6. ANNAD

Á ekki við.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Elucirem 0,5 mmól/ml stungulyf, lausn gadópíklenól

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, röntgenlæknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, röntgenlækni eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Elucirem og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Elucirem
3. Hvernig Elucirem er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Elucirem
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Elucirem og við hverju það er notað

Elucirem er skuggaefni sem eykur andstæðu myndanna sem fengnar eru við segulóm skoðun (MRI). Elucirem inniheldur virka efnið gadópíklenól.

Það bætir myndbirtingu og afmarkar óeðlileg fyrirbæri eða meinsemdir á ákveðnum hlutum líkamans og hjálpar til við að greina á milli heilbrigðra og sjúkra vefja. Það er notað hjá fullorðnum og börnum (2 ára og eldri).

Það er gefið með inndælingu í bláæð. Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar og er aðeins gefið af heilbrigðisstarfsfólki með reynslu af klínískri segulómun.

2. Áður en byrjað er að nota Elucirem

Ekki má gefa þér Elucirem

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir gadópíklenóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, röntgenlækni eða lyfjafræðingi áður en Elucirem er notað:

- ef þú hefur áður fengið viðbrögð við einhverju skuggaefni,
- ef þú ert með astma,
- ef þú ert með sögu um ofnæmi (svo sem ofnæmiskvef, ofsakláða),
- ef nýrun starfa ekki eðlilega,
- ef þú hefur fengið flog (krampa) eða ert á meðferð við flogaveiki,
- ef þú ert með sjúkdóm sem hefur áhrif á hjarta eða æðar.

Í öllum þessum tilvikum mun læknirinn ákveða hvort fyrirhuguð skoðun sé möguleg eða ekki. Ef þér er gefið Elucirem mun læknirinn eða röntgenlæknirinn gera nauðsynlegar varúðarráðstafanir og hafa náðið eftirlit með gjöf þess.

Læknirinn eða röntgenlæknirinn gæti ákveðið að taka blóðprufu til að athuga hversu vel nýrun starfa áður en ákvörðun er tekin um notkun Elucirem, sérstaklega ef þú ert 65 ára eða eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Elucirem

Látið lækninn, röntgenlækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum, röntgenlæknum eða lyfjafræðingi sérstaklega frá því ef þú tekur eða hefur nýlega tekið lyf við hjarta- og blóðþrýstingsröskunum svo sem beta-blokka, æðavirk efni, ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Gadópíklenól getur farið yfir fylgju. Ekki er vitað hvort það hefur áhrif á barnið.

Láttu lækninn eða röntgenlækninn vita ef þú heldur að þú sért eða gætir orðið þunguð þar sem ekki má nota Elucirem á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Láttu lækninn eða röntgenlækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf.

Læknirinn mun ræða hvort þú eigir að halda áfram brjóstgjöf eða gera hlé á henni í 24 klst. eftir að þú færð Elucirem.

Akstur og notkun véla

Elucirem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þér líður hins vegar illa eftir skoðunina skaltu ekki aka eða nota vélar.

Elucirem inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju 15 ml hettuglasi, það er að segja nær laust við natríum.

3. Hvernig Elucirem er gefið

Sérhæfður heilbrigðisstarfsmaður sprautar Elucirem í bláæð með lítilli nál.

Það má gefa með hand- eða sjálfvirkum inndælingartækjum.

Læknirinn eða röntgenlæknir mun ákvarða skammtinn sem þú færð og hafa eftirlit með inndælingunni.

Venjulegur skammtur sem nemur 0,1 ml/kg líkamsþyngdar er sá sami hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri.

Hjá börnum mun læknirinn eða röntgenlækninn nota Elucirem í hettuglösum með einnota sprautu til bæta nákvæmni þess rúmmáls sem dælt er inn.

Eftir inndælinguna verður þú undir eftirliti í að minnsta kosti 30 mínútur. Þetta er sá tími sem flest óæskileg viðbrögð (svo sem ofnæmisviðbrögð) geta komið fram. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta hins vegar komið fram aukaverkanir eftir klukkustundir eða daga.

Notkun hjá sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla

Ekki er mælt með notkun Elucirem hjá sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla. Þó má gefa lyfið, ef þú þarft aðeins að fá einn skammt af Elucirem meðan á skönnun stendur og þú átt ekki að fá aðra inndælingu í að minnsta kosti 7 daga.

Notkun hjá öldruðum

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn ef þú ert 65 ára eða eldri, en þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn til að athuga hversu vel nýrun starfa.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Mjög ólíklegt er að þú fái of stóran skammt af Elucirem, þar sem þjálfður heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér það. Ef það gerist er hægt að fjarlægja Elucirem úr líkamanum með blóðskilun (blóðhreinsun).

Leitið til læknisins, röntgenlæknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftir gjöf á Elucirem verður fylgst með þér. Flestar aukaverkanir koma fram innan nokkurra mínútna. Lítil hætta er á að þú fái ofnæmisviðbrögð við því. Þessi áhrif geta komið fram strax og í allt að sjö daga eftir inndælingu. Slík viðbrögð geta verið alvarleg og valdið losti (ofnæmisviðbrögð sem gætu stofnað lífi þínu í hættu).

Láttu lækinn, röntgenlækninn eða heilbrigðisstarfsmann vita tafarlaust ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum þar sem það geta verið fyrstu merki um lost:

- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- svimi (lágur blóðþrýstingur)
- öndunarerfiðleikar
- húðútbrot
- hósti, hnerri eða nefrennsli

Hugsanlegar aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum á Elucirem eru taldar upp hér á eftir miðað við hversu líklegar þær eru:

Tíðni	Hugsanlegar aukaverkanir
Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)	Viðbrögð á stungustað* Höfuðverkur
Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)	Ofnæmisviðbrögð** Niðurgangur Ógleði (ógleði) Þreyta (þreyta) Kviðverkir Óvenjulegt bragð í munni Hitatilfinning Uppköst (uppköst)

* Viðbrögð á stungustað eru m.a.: verkur, þroti, kuldatilfinning, hitatilfinning, mar eða roði.

** Ofnæmisviðbrögð geta verið: bólga í húð, roði í húð, öndunarerfiðleikar, raddskerðing, þrengsli í hálsi, erting í hálsi, óeðlileg tilfinning í munni, tímabundinn roði í andliti (snemmkomin viðbrögð) og þroti í augum, þroti, útbrot og kláði (síðbúin viðbrögð).

Greint hefur verið frá tilvikum um almenna bandvefsmyndun í nýrum (sem veldur herpingu í húð og getur einnig haft áhrif á mjúkvæf og innri líffæri) með öðru skuggaefni sem inniheldur gadólín, en ekki hefur verið greint frá neinu tilviki af bandvefsmyndunar við notkun Elucirem í klínískum rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Elucirem

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum hettuglassins eða áfylltu sprautunnar og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Lyfið er tær, litlaus til fölgul lausn.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur sýnilegar agnir.

Fyrir hettuglös: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við allt að 25 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir opnun.

Fyrir áfylltar sprautur: Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Elucirem inniheldur

- Virka innihaldsefnið er gadópíklenól. Hver ml af lausn inniheldur 485,1 mg af gadópíklenól (jafngildir 0,5 mmól af gadópíklenól og 78,6 mg af gadólíni).
- Önnur innihaldsefni eru tetraxetan, trómetamól, saltsýra (til að stilla sýrustig), natriumhýdroxíð (til að stilla sýrustig) og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Elucirem inniheldur natrium“

Lýsing á útliti Elucirem og pakkningastærðir

Það er tær, litlaus til fölgul stungulyf, lausn.

Það er fáanlegt í pakkningum með:

- 1 hettuglas sem inniheldur 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 eða 100 ml af stungulyfi, lausn.
- 25 hettuglös sem innihalda 7,5, 10 eða 15 ml af stungulyfi, lausn.
- 1 eða 10 (10 x 1) áfylltar sprautur sem innihalda 7,5, 10 eða 15 ml af stungulyfi, lausn.
- 1 áfyllt sprauta sem inniheldur 7,5, 10 eða 15 ml af stungulyfi, lausn ásamt inndælingarsetti fyrir handvirka inndælingu (ein framlenging og einn leggur).
- 1 áfyllt sprauta sem inniheldur 7,5, 10 eða 15 ml af stungulyfi, lausn ásamt inndælingarsetti fyrir Optistar Elite inndælingartæki (ein framlengingalína, einn leggur og ein tóm 60 ml plastsprauta).
- 1 áfyllt sprauta sem inniheldur 7,5, 10 eða 15 ml af stungulyfi, lausn ásamt inndælingarsetti fyrir Medrad Spectris Solaris EP inndælingartæki (ein framlengingalína, einn leggur og ein tóm 115 ml plastsprauta).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Guerbet

15 rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frakkland

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Nánari upplýsingar um notkun lyfsins er að finna í kafla 6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun og aðra meðhöndlun á samantekt á eiginleikum lyfsins.

Viðauki IV

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir gadópíklenól eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um lyfjagjöf á meðgöngu og í ljósi fyrirbyggjandi gagna um lyfjagjöf í mænuvökva úr fræðiritum, aukaverkanatilkynninga eftir markaðssetningu og í ljósi líklegs verkunarmáta telur PRAC orsakasamband milli gadópíklenóls og áhættu vegna notkunar á meðgöngu og lyfjagjafar í mænuvökva að minnsta kosti vera raunhæfan möguleika. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti vöruupplýsingum um vörur sem innihalda gadópíklenól í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir tilmæli PRAC er CHMP sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum fyrir tilmælum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir gadópíklenól telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur gadópíklenól, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna sé breytt.