

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elucirem 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro

| | |
|--------------------------|------------------------------|
| Osmolarità media a 37 °C | 850 mOsm/kg H ₂ O |
| pH | 7,0-7,8 |
| Viscosità a 20 °C | 12.5 mPa s |
| Viscosità a 37 °C | 7.7 mPa s |

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Elucirem è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni per la risonanza magnetica per immagini (RMI) con mezzo di contrasto per migliorare il rilevamento e la visualizzazione di patologie con rottura della barriera emato-encefalica (BEE) e/o vascolarizzazione anomala di:

- cervello, colonna vertebrale e tessuti associati del sistema nervoso centrale (SNC);
- fegato, reni, pancreas, mammella, polmoni, prostata e apparato muscolo-scheletrico.

Dovrebbe essere utilizzato solo se le informazioni diagnostiche sono necessarie e non disponibili tramite una RMI senza mezzo di contrasto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

| PC chilogrammi (kg) | Volume millilitri (mL) | Quantità millimoli (mmol) |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 10 | 1 | 0,5 |
| 20 | 2 | 1,0 |
| 30 | 3 | 1,5 |
| 40 | 4 | 2,0 |
| 50 | 5 | 2,5 |
| 60 | 6 | 3,0 |
| 70 | 7 | 3,5 |
| 80 | 8 | 4,0 |
| 90 | 9 | 4,5 |
| 100 | 10 | 5,0 |
| 110 | 11 | 5,5 |
| 120 | 12 | 6,0 |
| 130 | 13 | 6,5 |
| 140 | 14 | 7,0 |

Anziani

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

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con qualsiasi livello di compromissione renale. Gadopiclenol deve essere usato nei pazienti con severa compromissione renale (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario l'uso di gadopiclenol la dose non deve essere superiore a 0.1mL/kg peso corporeo (equivalente a 0,05 mmol/kg di peso corporeo). Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di gadopiclenol non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica (dai 2 anni in su)

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

La sicurezza e l'efficacia di Elucirem nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere impiegato esclusivamente per via endovenosa.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Acquisizione dell'immagine

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si devono adottare le abituali misure precauzionali legate alla risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pace-maker, di clip vascolari, pompe per infusione, stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei in metallo presenti nel corpo, in particolare nell'occhio.

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

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

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

Potenziale ipersensibilità o reazioni anafilattiche

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

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

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

Compromissione renale e fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

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

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con compromissione renale severa acuta o cronica ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di compromissione renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF con gadopiclesol il medicinale deve essere utilizzato solo nei pazienti con compromissione renale severa e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

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

Anziani

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

Convulsioni

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

Stravasos

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

Malattia cardiovascolare

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Medicinali concomitanti da prendere in considerazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di gadopiclesol nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato uno scarso trasferimento placentare e non vi sono indizi di effetti dannosi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda di non utilizzare Elucirem durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della paziente non richieda l'utilizzo di gadopiclesol.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 2 di seguito presenta le reazioni avverse sulla base di studi clinici che hanno incluso 1047 soggetti esposti a gadopiclesol, in un intervallo compreso tra 0,05 mL/kg PC (equivalente a 0,025 mmol/kg PC) e 0,6 mL/kg PC (equivalente a 0,3 mmol/kg PC).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica (SOC) e alla frequenza secondo le linee guida seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto rara ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2: Reazioni avverse riportate dopo la somministrazione di gadopiclenol

| Classificazione sistemica organica | Frequenza | |
|--|----------------------------------|--|
| | Comune | Non comune |
| Disturbi del sistema immunitario | - | Ipersensibilità* |
| Disturbi del sistema nervoso | Cefalea | Disgeusia |
| Disturbi gastrointestinali | - | Diarrea, nausea, dolore addominale, vomito |
| Disturbi generici e alterazioni del sito di somministrazione | Reazione nel sito di iniezione** | Affaticamento, sensazione di caldo |

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

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

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipersensibilità

Le reazioni immediate comprendono uno o più effetti, che si manifestano contemporaneamente o in sequenza, il più delle volte si tratta di reazioni di natura cutanea, respiratoria, e/o cardiovascolare. Ciascun segno può essere un'avvisaglia di uno shock iniziale e porta molto raramente al decesso.

Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Sono stati segnalati casi isolati di NSF con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (dai 2 anni in su)

Nello studio clinico sono stati inclusi un totale di 80 pazienti pediatriche di età pari o superiore a 2 anni. Rispetto agli adulti, il profilo di sicurezza di gadopiclenol in questa popolazione non ha mostrato alcun problema di sicurezza specifico.

Un totale di 31 eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) si sono verificati durante e/o dopo la somministrazione di gadopiclenol, in 14 pazienti (17,5%). Dodici TEAE sono stati segnalati nella coorte del SNC e 2 nella coorte del Corpo.

Tra questi TEAE, 1 evento su 1 paziente (1,25%) della coorte CNS è stato considerato correlato al gadopiclenol.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose singola massima giornaliera testata nell'uomo è stata di 0,6 mL/kg PC (equivalente a 0,3 mmol/kg PC), che corrisponde a 6 volte la dose raccomandata.

Finora non sono stati segnalati segni di intossicazione da sovradosaggio.

Gadopiclénol può essere rimosso mediante emodialisi. Tuttavia, non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto paramagnetici, codice ATC: V08CA12.

Gadopiclénol è un agente paramagnetico per la risonanza magnetica per immagini (RMI).

Meccanismo di azione

L'effetto di potenziamento del contrasto è mediato da gadopiclénol, che è un complesso macrociclico non ionico del gadolinio, il gruppo attivo che aumenta i tassi di rilassamento dei protoni dell'acqua nelle sue vicinanze all'interno del corpo, determinando un aumento dell'intensità del segnale (luminosità) dei tessuti.

Quando viene posto in un campo magnetico (paziente in macchina per RMI), gadopiclénol accorcia i tempi di rilassamento T_1 e T_2 nei tessuti mirati. La misura in cui un mezzo di contrasto può influenzare la velocità di rilassamento dell'acqua tissutale ($1/T_1$ o $1/T_2$) è detta "relattività" (r_1 o r_2).

Grazie alla sua struttura chimica, gadopiclénol presenta un'elevata relattività in acqua (vedi Tabella 3), perché può scambiare due molecole d'acqua, che sono legate al gadolinio per completare il suo numero di coordinazione in aggiunta ai quattro atomi di azoto e ai tre di ossigeno delle funzioni carbossilato del chelato di gadopiclénol. Questo spiega perché gadopiclénol, somministrato a metà dose di gadolinio rispetto ad altri mezzi di contrasto non specifici contenenti gadolinio, può produrre lo stesso effetto di potenziamento del contrasto.

Tabella 3: Relattività a 37 °C per gadopiclénol

| Campo magnetico | r_1 (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹) | | | r_2 (mmol ⁻¹ .l.s ⁻¹) | | |
|--------------------------------|--|-------|------|--|-------|------|
| | 0,47 T | 1,5 T | 3T | 0,47 T | 1,5 T | 3T |
| Relattività in acqua | 12,5 | 12,2 | 11,3 | 14,6 | 15,0 | 13,5 |
| Relattività in mezzo biologico | 13,2 | 12,8 | 11,6 | 15,1 | 15,1 | 14,7 |

Efficacia clinica e sicurezza

Due studi pilota hanno incluso pazienti adulti sottoposti a RMI con gadopiclénol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) e RMI con gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC). Uno studio (Studio 1; PICTURE) ha incluso 256 pazienti che presentavano lesioni del SNC note o altamente sospette con aree focali di compromissione della barriera ematoencefalica (ad es. tumori primari e secondari). La maggior parte dei pazienti (72%) presentava tumori cerebrali, il 20% presentava metastasi cerebrali o della colonna vertebrale e l'8% presentava altre patologie.

L'altro studio (Studio 2; PROMISE) ha incluso 304 pazienti con anomalie o lesioni note o sospette in altre regioni del corpo (8% nella testa e nel collo, 28% nel torace, 35% nell'addome, 22% nella pelvi e 7% nell'apparato muscolo-scheletrico) entrambi basati sui risultati di una precedente procedura di diagnostica per immagini come TC o RMI. Le patologie più frequenti erano i tumori della mammella (23%) e i tumori del fegato (21%).

L'endpoint primario era la valutazione della visualizzazione della lesione, basata su 3 criteri co-primari (delineazione dei margini, morfologia interna e grado di intensificazione del contrasto) da tre lettori in cieco indipendenti, utilizzando una scala su 4 punti. La media dei punteggi per ciascuno dei 3 criteri co-primari di visualizzazione delle lesioni è stata calcolata come la somma dei punteggi, per un massimo di 3 lesioni più rappresentative, divisa per il numero di lesioni.

Entrambi gli studi hanno dimostrato:

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

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

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

| | N. pazienti | Media dei quadrati minimi (ES) | | | IC 95% Differenza | valore p |
|--------------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------|----------------------|----------|
| | | Gadopiclesol | Gadobutrolo | Differenza | | |
| Studio 1 (PICTURE) | | | | | | |
| Delineazione dei margini | 239 | 3,83 (0,02) | 3,82 (0,02) | 0,01 (0,02) | [-0,02; 0,05] | 0,5025 |
| Morfologia interna | 239 | 3,83 (0,02) | 3,81 (0,02) | 0,02 (0,02) | [-0,01; 0,05] | 0,2006 |
| Grado di miglioramento del contrasto | 239 | 3,73 (0,03) | 3,68 (0,03) | 0,05 (0,02) | [0,01; 0,09] | 0,0172 |
| Studio 2 (PROMISE) | | | | | | |
| Delineazione dei margini | 273 | 3,60 (0,03) | 3,60 (0,03) | -0,00 (0,02) | [-0,05; 0,04] | 0,8987 |
| Morfologia interna | 273 | 3,75 (0,02) | 3,76 (0,02) | -0,01 (0,02) | [-0,05; 0,03] | 0,6822 |
| Grado di miglioramento del contrasto | 273 | 3,30 (0,04) | 3,29 (0,04) | 0,01 (0,03) | [-0,05; 0,07] | 0,8546 |

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

Tra i criteri secondari valutati vi erano valutazioni quantitative (rapporto contrasto/rumore, rapporto lesione/cervello (fondo) e percentuale di miglioramento della lesione), preferenza diagnostica generale e impatto sulla gestione del paziente.

Nello Studio 1 il rapporto tra lesione e cervello e la percentuale di miglioramento della lesione sono risultati statisticamente significativamente superiori con gadopiclesol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) rispetto a gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC), per tutti e 3 i lettori. Il rapporto contrasto/rumore era statisticamente significativamente più alto per 2 lettori. Nello Studio 2 la percentuale di miglioramento della lesione è risultata significativamente più alta con gadopiclesol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC) rispetto a gadobutrolo a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC), e non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il rapporto tra lesione e fondo.

I parametri di visualizzazione della lesione (quali endpoint co-primari e valutazioni quantitative, come rapporto contrasto/rumore, rapporto lesione/cervello (fondo) e percentuale di miglioramento della lesione) sono stati valutati in tutte le lesioni identificate dai lettori in cieco, indipendentemente dalla loro

dimensione, in più dell'86% dei pazienti nello Studio 1 (SNC) e in più dell'81% dei pazienti nello Studio 2 (Corpo), che non presentavano più di 3 lesioni. Nei restanti pazienti con più di 3 lesioni visibili, un sottoinsieme di 3 lesioni più rappresentative è stato selezionato per la valutazione degli endpoint co-primari. Pertanto, in questi pazienti, le lesioni aggiuntive non sono state valutate. Di conseguenza, per le lesioni non selezionate non è possibile estrapolare la capacità tecnica di visualizzazione delle lesioni per entrambi i mezzi di contrasto.

La preferenza diagnostica generale è stata valutata in modo globale a coppie (lettura delle immagini da entrambe le risonanze magnetiche valutate fianco a fianco) da tre ulteriori lettori in cieco in ciascuno studio. I risultati sono riassunti nella Tabella 5 sottostante. Nello Studio 1, la maggior parte dei lettori ha espresso una preferenza per le immagini acquisite con gadopicles. Nello Studio 2, la maggior parte dei lettori non ha espresso alcuna preferenza diagnostica tra immagini acquisite con gadopicles e con gadobutrol.

Tabella 5: Risultati sulla preferenza diagnostica generale nello Studio 1 (SNC) e Studio 2 (Corpo)

| | Lettore | N | Preferenza per gadopicles | Nessuna preferenza | Preferenza per gadobutrol | valore p* |
|------------------|---------|-----|---------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|
| Studio 1 (SNC) | 4 | 241 | 108 (44,8%) | 98 (40,7%) | 35 (14,5%) | < 0,0001 |
| | 5 | 241 | 131 (54,4%) | 52 (21,6%) | 58 (24,1%) | < 0,0001 |
| | 6 | 241 | 138 (57,3%) | 56 (23,2%) | 47 (19,5%) | < 0,0001 |
| Studio 2 (Corpo) | 4 | 276 | 36 (13,0%) | 216 (78,3%) | 24 (8,7%) | 0,1223 |
| | 5 | 276 | 40 (14,5%) | 206 (74,6%) | 30 (10,9%) | 0,2346 |
| | 6 | 276 | 33 (12,0%) | 228 (82,6%) | 15 (5,4%) | 0,0079 |

* Test dei ranghi con segno di Wilcoxon.

Dopo la somministrazione di gadopicles a 0,1 mL/kg PC (equivalenti a 0,05 mmol/kg PC) è stato riportato un cambiamento nel piano di trattamento del paziente nel 23,3% e nel 30,1% dei pazienti nello Studio 1 e nello Studio 2 rispettivamente.

L'analisi per sottogruppi nello Studio 1 ha rivelato la possibilità di modificare il piano di trattamento per il 64% dei 22 pazienti per i quali lo sperimentatore riteneva che la diagnosi non fosse valutabile (o che non fosse possibile determinare il grado del tumore gliale) sulla base della risonanza magnetica senza mezzo di contrasto, per il 28% degli 81 pazienti con diagnosi maligna e per circa il 12% dei 111 pazienti con diagnosi non maligna.

Nello Studio 2, è stato possibile modificare il piano di trattamento dopo la risonanza magnetica con gadopicles per il 41% dei 22 pazienti con diagnosi non valutabile basata sulla risonanza magnetica senza mezzo di contrasto, per il 32% dei 165 pazienti con diagnosi maligna e per il 14% dei 64 pazienti con diagnosi non maligna.

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

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

| | Corrispondenza perfetta a livello di lesione * | Corrispondenza perfetta a livello di paziente* |
|---------------------------|--|--|
| Studio 1 (SNC) | Da 88,0% a 89,8% | Da 84,3% a 86,0% |
| Studio 2 (Corpo) generale | Da 92,3% a 95,5% | Da 81,3% a 85,0% |
| Testa e collo | Da 89,5% a 100% | Da 70,6% a 94,1% |
| Torace | Da 88,3% a 93,2% | Da 69,8% a 73,2% |

| | | |
|------------------------------|------------------|------------------|
| Pelvi | Da 91,7% a 100% | Da 87,5% a 94,6% |
| Addome | Da 94,6% a 95,2% | Da 84,0% a 87,2% |
| Apparato muscolo-scheletrico | 100% | 100% |

*Intervallo di valori a seconda del lettore (3 lettori per ogni regione)

Popolazione pediatrica

Uno studio esplorativo (Studio 3) con una singola dose di gadopiclesol (0,1 mL/kg PC equivalente a 0,05 mmol/kg PC) ha incluso 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni, di cui 60 pazienti sottoposti a risonanza magnetica del sistema nervoso centrale e 20 pazienti sottoposti a risonanza magnetica del corpo.

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

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di trasmettere i risultati degli studi con Elucirem in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il rilevamento e la visualizzazione di disturbi o lesioni con sospetta vascolarizzazione anomala in varie regioni corporee a fini diagnostici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Dopo una dose endovenosa da 0,1 a 0,2 mL/kg PC (equivalenti rispettivamente a 0,05 e 0,1 mmol/kg PC), la C_{max} era rispettivamente di 525 ± 70 µg/mL e 992 ± 233 µg/mL.

La C_{max} è aumentata di 1,1 volte, 1,1 volte e 1,4 volte mentre l' AUC_{inf} è aumentata di 1,5 volte, 2,5 volte e 8,7 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente dopo una dose di 0,2 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC).

Inoltre, sulla base dei risultati delle simulazioni farmacocinetiche di popolazione, l'aumento di C_{max} e AUC_{inf} dovrebbe essere simile con una dose di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC).

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

Gadopiclesol non viene metabolizzato.

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

Eliminazione

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

Linearità/non linearità

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

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di Fase II (Studio 3) con una singola dose di gadopiclenol a 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC), che ha incluso 60 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni, sottoposti a risonanza magnetica del sistema nervoso centrale.

I parametri individuali previsti dal modello farmacocinetico di popolazione, normalizzati per PC, erano simili tra adulti e bambini. L'emivita terminale era di 1,77 ore per la fascia di età 12-17 anni, 1,48 ore per la fascia di età 7-11 anni e 1,29 ore per la fascia di età 2-6 anni. La clearance mediana variava da 0,08 L/h/kg (per la fascia di età 12-17 anni) a 0,12 L/h/kg (per la fascia di età 2-11 anni).

La farmacocinetica di gadopiclenol nei bambini di età compresa tra 2 e 17 anni è paragonabile alla farmacocinetica negli adulti.

Compromissione renale e dializzabilità

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

La C_{max} è aumentata di 1,1 volte, 1,1 volte e 1,4 volte mentre l' AUC_{inf} è aumentata di 1,5 volte, 2,5 volte e 8,7 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente dopo una dose di 0,2 mL/kg PC (equivalente a 0,1 mmol/kg PC).

Inoltre, sulla base dei risultati delle simulazioni farmacocinetiche di popolazione, l'aumento di C_{max} e AUC_{inf} dovrebbe essere simile con una dose di 0,1 mL/kg PC (equivalente a 0,05 mmol/kg PC).

L'escrezione urinaria ritarda con la progressione del livello di compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, oltre il 90 % della dose somministrata è stata recuperata nelle urine entro 48 ore. Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa l'84 % della dose somministrata è stata recuperata nelle urine entro 5 giorni.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), l'emodialisi di 4 ore ha rimosso efficacemente gadopiclenol dal plasma, evidenziando una percentuale di diminuzione delle concentrazioni ematiche del 95-98 % alla fine della prima sessione di emodialisi.

Peso

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tetraxetan

Trometamolo

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Per i flaconcini

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore fino a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2-8 °C, a meno che apertura non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per i flaconcini

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

Per le siringhe preriempite

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare il medicinale se la confezione in cui si trova è aperta o danneggiata.

Ispezionare visivamente la soluzione per iniezioni prima dell'uso.

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

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

Per i flaconcini

Il tappo del flaconcino deve essere perforato solo una volta.

Per le siringhe preriempite

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

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

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

Prima di usare la siringa preriempita, rimuovere la capsula di chiusura facendolo ruotare.

L'attacco è compatibile con Luer 6 .

Tutti i collegamenti Luer devono essere serrati delicatamente a mano senza stringere eccessivamente per garantirne la solidità del collegamento e per evitare danni al dispositivo.

Prima di collegarla al paziente, caricare completamente la linea endovenosa e controllare che non sia presente dell'aria: tenere la siringa eretta e spingere lo stantuffo in avanti fino a quando tutta l'aria non viene evacuata e il fluido appare sulla punta dell'ago o il tubo è pieno.

È stata verificata l'accuratezza del volume della dose, che è conforme alla norma ISO 7886-1.

L'accuratezza della dose erogata per siringhe da 15 mL, graduata ogni 0,5 mL, dipende dal volume iniettato. Per un intervallo di volume tra 5 e 15 mL, può variare fino a $\pm 0,6$ mL.

Se utilizzato con un iniettore elettrico, seguire le istruzioni per l'uso dell'iniettore.

L'eventuale prodotto non utilizzato deve essere eliminato al termine della sessione d'esame.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Francia

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

EU/1/23/1772/001-025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Guerbet
16 - 24 rue Jean Chaptal
93600 Aulnay-sous-Bois
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono stabiliti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Testo per la scatola di cartone (confezionamento secondario) dei flaconcini da 3 mL, 7,5 mL, 10 mL, 15 mL, 30 mL, 50 mL e 100 mL, per tutte le confezioni.

L'etichetta esterna contiene la Blue box.

Testo per l'etichetta interna (confezionamento primario) dei flaconcini da 15 mL, 30 mL, 50 mL e 100 mL.

Nell'etichetta interna non è presente una Blue box.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elucirem 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile
gadopiclenol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: tetraxetan, trometamolo, acido cloridrico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Sull'astuccio esterno:

Confezione singola:

- 1 flaconcino da 3 mL
- 1 flaconcino da 7,5 mL
- 1 flaconcino da 10 mL
- 1 flaconcino da 15 mL
- 1 flaconcino da 30 mL
- 1 flaconcino da 50 mL
- 1 flaconcino da 100 mL

Altra confezione:

- 25 flaconcini da 7,5 mL
- 25 flaconcini da 10 mL
- 25 flaconcini da 15 mL

Sull'etichetta interna:

- 15 mL
- 30 mL
- 50 mL
- 100 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non applicabile.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non applicabile.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non applicabile.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Francia

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

EU/1/23/1772/001 1 flaconcino da 3 mL
EU/1/23/1772/002 1 flaconcino da 7.5 mL
EU/1/23/1772/003 25 flaconcini da 7.5 mL
EU/1/23/1772/004 1 flaconcino da 10 mL
EU/1/23/1772/005 25 flaconcini da 10 mL
EU/1/23/1772/006 1 flaconcino da 15 mL
EU/1/23/1772/007 25 flaconcini da 15 mL

EU/1/23/1772/008 1 flaoncino da 30 mL
EU/1/23/1772/009 1 flaoncino da 50 mL
EU/1/23/1772/010 1 flaoncino da 100 mL

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. REGIME GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non applicabile.

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

Non applicabile.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Testo per l'etichetta interna (confezionamento primario) dei flaconcini da 3 mL, 7,5 mL e 10 mL.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Elucirem 0,5 mmol/mL Iniettabile
gadopiclenol
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non applicabile.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL
7,5 mL
10 mL

6. ALTRO

Non applicabile.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Testo per la scatola di cartone (confezionamento secondario) della siringa preriempita da 7,5 mL, 10 mL e 15 mL, per confezione singola e confezione multipla.

L'etichetta esterna contiene la Blue box.

Testo per l'etichetta interna (confezionamento primario) della siringa preriempita da 15 mL.

Nell'etichetta interna non è presente una Blue box.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elucirem 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile

gadopiclesol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: tetraxetan, trometamolo, acido cloridrico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Sull'astuccio esterno:

Confezione singola:

1 siringa preriempita da 7,5 mL

1 siringa preriempita da 10 mL

1 siringa preriempita da 15 mL

1 siringa preriempita da 7,5 mL con kit di somministrazione per iniezione manuale (prolunga + catetere)

1 siringa preriempita da 10 mL con kit di somministrazione per iniezione manuale (prolunga + catetere)

1 siringa preriempita da 15 mL con kit di somministrazione per iniezione manuale (prolunga + catetere)

1 siringa preriempita da 7,5 mL con kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (prolunga + catetere + siringa vuota da 60 mL)

1 siringa preriempita da 10 mL con kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (prolunga + catetere + siringa vuota da 60 mL)

1 siringa preriempita da 15 mL con kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (prolunga + catetere + siringa vuota da 60 mL)

1 siringa preriempita da 7,5 mL con kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (prolunga + catetere + siringa vuota da 115 mL)

1 siringa preriempita da 10 mL con kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (prolunga + catetere + siringa vuota da 115 mL)

1 siringa preriempita da 15 mL con kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (prolunga + catetere + siringa vuota da 115 mL)

Confezione multipla:

10 siringhe preriempite da 7,5 mL

10 siringhe preriempite da 10 mL

10 siringhe preriempite da 15 mL

Sull'etichetta interna:

15 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non applicabile.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non applicabile.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Francia

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

EU/1/23/1772/011 1 siringa preriempita da 7,5 mL
EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) siringhe preriempite da 7,5 mL (multipack)
EU/1/23/1772/013 1 siringa preriempita da 7,5 mL + kit di somministrazione per iniezione manuale (1 prolunga + 1 catetere)
EU/1/23/1772/014 1 siringa preriempita da 7,5 mL + kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 60 mL)
EU/1/23/1772/015 1 siringa preriempita da 7,5 mL + kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 115 mL)
EU/1/23/1772/016 1 siringa preriempita da 10 mL
EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) siringhe preriempite da 10 mL (multipack)
EU/1/23/1772/018 1 siringa preriempita da 10 mL + kit di somministrazione per iniezione manuale (1 prolunga + 1 catetere)
EU/1/23/1772/019 1 siringa preriempita da 10 mL + kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 60 mL)
EU/1/23/1772/020 1 siringa preriempita da 10 mL + kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 115 mL)
EU/1/23/1772/021 1 siringa preriempita da 15 mL
EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) siringhe preriempite da 15 mL (multipack)
EU/1/23/1772/023 1 siringa preriempita da 15 mL + kit di somministrazione per iniezione manuale (1 prolunga + 1 catetere)
EU/1/23/1772/024 1 siringa preriempita da 15 mL + kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 60 mL)
EU/1/23/1772/025 1 siringa preriempita da 15 mL + kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (1 prolunga + 1 catetere + 1 siringa da 115 mL)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. REGIME GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non applicabile.

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

Non applicabile.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Testo per l'etichetta interna (confezionamento primario) della siringa preriempita da 7,5 mL e 10 mL.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Elucirem 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile
gadopiclenol
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non applicabile.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7,5 mL
10 mL

6. ALTRO

Non applicabile.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Elucirem 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile gadopiclenol

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di ricevere il medicinale perché contiene importanti informazioni per il lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al radiologo o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al radiologo o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Elucirem e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Elucirem
3. Come le sarà somministrato Elucirem
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Elucirem
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Elucirem e per cosa serve

Elucirem è un mezzo di contrasto che migliora il contrasto delle immagini ottenute durante gli esami di risonanza magnetica (RMI). Elucirem contiene il principio attivo gadopiclenol.

Migliora la visualizzazione e la delineazione di strutture anormali o lesioni di alcune parti del corpo e aiuta a distinguere tra tessuto sano e malato.

È usato negli adulti e nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni).

Viene somministrato con un'iniezione in vena. Questo medicinale è destinato al solo uso diagnostico e può essere somministrato solo da operatori sanitari esperti nel campo della pratica clinica della risonanza magnetica.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Elucirem

Elucirem non deve essere somministrato

- se il paziente è allergico a gadopiclenol o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al radiologo o al farmacista prima che le venga somministrato Elucirem:

- se ha avuto una precedente reazione a qualsiasi mezzo di contrasto,
- se soffre di asma,
- se ha precedenti di allergia (come raffreddore da fieno, orticaria),
- se soffre di disturbi renali,
- se ha avuto convulsioni (attacchi) o è in cura per l'epilessia,
- se soffre di una malattia ai danni di cuore o vasi sanguigni.

In tutti questi casi, il medico deciderà se l'esame previsto è possibile o meno. In caso di somministrazione di Elucirem, il medico o il radiologo adotterà le precauzioni necessarie e la somministrazione di Elucirem sarà monitorata con attenzione.

Il medico o il radiologo può decidere di effettuare un esame del sangue per controllare la funzionalità renale prima di decidere di utilizzare Elucirem, soprattutto se il paziente ha un'età pari o superiore a 65 anni.

Altri medicinali e Elucirem

Informi il medico, il radiologo o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, deve informare il medico, il radiologo o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto farmaci per disturbi cardiaci e della pressione arteriosa, come beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Informi il medico o il radiologo se pensa di essere o di poter rimanere incinta, poiché Elucirem non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Informi il medico o il radiologo se sta allattando o sta per iniziare l'allattamento.

Il medico comunicherà se sia opportuno proseguire o interrompere l'allattamento al seno per un periodo di 24 ore dopo la somministrazione di Elucirem.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Elucirem non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, in caso di malessere dopo l'esame, non guidare o utilizzare macchinari.

Elucirem contiene sodio

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

3. Come le sarà somministrato Elucirem

Elucirem verrà iniettato in vena da un operatore sanitario specializzato, utilizzando un piccolo ago. Può essere somministrato manualmente o per mezzo di un iniettore automatico.

Il medico o il radiologo determinerà la dose da somministrare e controllerà l'iniezione.

La dose abituale di 0,1 mL/kg di peso corporeo è la stessa per adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Nei bambini, il medico o il radiologo utilizzerà Elucirem in flaconcini con una siringa monouso, per poter avere una migliore precisione del volume iniettato.

Dopo l'iniezione, rimarrà in osservazione per almeno 30 minuti. In questo periodo possono infatti verificarsi la maggior parte delle reazioni indesiderate (come le reazioni allergiche). Tuttavia, in rari casi, è possibile che si verifichino reazioni dopo ore o giorni.

Uso in pazienti con gravi problemi renali

L'uso di Elucirem non è raccomandato nei pazienti con gravi problemi renali. Tuttavia, se l'uso è necessario, il paziente deve ricevere una sola dose di Elucirem durante l'esame e non deve essere sottoposto a una seconda iniezione per almeno 7 giorni.

Utilizzo in pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, ma si può effettuare un esame del sangue per controllare la funzionalità renale.

Se riceve più Elucirem di quanto deve

È altamente improbabile che lei riceva un sovradosaggio di Elucirem, poiché le verrà somministrato da un operatore sanitario qualificato. In questa eventualità, Elucirem può essere rimosso dall'organismo mediante emodialisi (pulizia del sangue).

Per ulteriori domande in merito all'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al radiologo o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo la somministrazione di Elucirem, sarà tenuto sotto osservazione. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta nell'arco di minuti. Esiste un rischio esiguo di reazione allergica a Elucirem. Questi effetti possono verificarsi immediatamente, e fino a sette giorni dopo l'iniezione. Tali reazioni possono essere gravi e provocare shock (caso di reazione allergica che può essere pericoloso per la vita).

Informi immediatamente il medico, il radiologo o l'operatore sanitario se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, poiché potrebbero essere i primi segni di uno shock:

- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- stordimento (bassa pressione sanguigna)
- difficoltà respiratorie
- eruzione cutanea
- tosse, starnuti o naso che cola

I possibili effetti indesiderati che sono stati osservati durante gli studi clinici con Elucirem sono elencati di seguito in base alla loro probabilità:

| Frequenza | Possibili effetti collaterali |
|---|---|
| Comune (possono colpire 1 persona su 10) | Reazione nel sito di iniezione* Cefalea |
| Non comune (possono colpire 1 persona su 100) | Reazione allergica** Diarrea Nausea (sensazione di malessere) Affaticamento (stanchezza) Dolore addominale Strano sapore in bocca Sensazione di calore Vomito (nausea) |

*"Reazione nel sito di iniezione" comprende: dolore, gonfiore, sensazione di freddo, sensazione di calore, lividi o arrossamento.

**"Reazione allergica" può comprendere: infiammazione della pelle, arrossamento della pelle, difficoltà respiratorie, compromissione della voce, costrizione alla gola, irritazione della gola, sensazione anomala in bocca, arrossamento transitorio del viso (reazioni precoci) e gonfiore agli occhi, gonfiore, eruzione cutanea e prurito (reazioni tardive).

Sono stati segnalati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) (che provoca indurimento della pelle e può interessare anche i tessuti molli e gli organi interni) con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, tuttavia durante gli studi clinici non sono stati segnalati casi di NSF con Elucirem.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Elucirem

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino o della siringa preriempita e sulla scatola di cartone dopo la data "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

Non usi questo medicinale se la soluzione non è limpida o se contiene particelle visibili.

Per i flaconcini: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore fino a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

Per le siringhe preriempite: non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Elucirem

- Il principio attivo è gadopiclesol. Ogni mL di soluzione contiene 485,1 mg di gadopiclesol (equivalenti a 0,5 mmol di gadopiclesol e a 78,6 mg di gadolinio).
- Gli altri componenti sono tetraxetan, trometamol, acido cloridrico (per la regolazione del pH), idrossido di sodio (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "Elucirem contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Elucirem e contenuto della confezione

È una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

È disponibile in confezioni che comprendono:

- 1 flaconcino contenente 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 o 100 mL di soluzione iniettabile.
- 25 flaconcini contenenti 7,5, 10 o 15 mL di soluzione iniettabile.
- 1 o 10 (10 x 1) siringhe preriempite contenenti 7,5, 10 o 15 mL di soluzione iniettabile.
- 1 siringa preriempita contenente 7,5, 10 o 15 mL di soluzione iniettabile con kit di somministrazione per iniezione manuale (una prolunga e un catetere).
- 1 siringa preriempita contenente 7,5, 10 o 15 mL di soluzione iniettabile con kit di somministrazione per iniettore Optistar Elite (una prolunga, un catetere e una siringa di plastica vuota da 60 mL).

- 1 siringa preriempita contenente 7,5, 10 o 15 mL di soluzione iniettabile con kit di somministrazione per iniettore Medrad Spectris Solaris EP (una prolunga, un catetere e una siringa di plastica vuota da 115 mL).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Francia

Produttore

Guerbet
16 - 24 rue Jean Chaptal
93600 Aulnay-sous-Bois
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazione

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

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Per i dettagli sulle modalità di utilizzo del prodotto, si rimanda al paragrafo 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione del Riassunto delle caratteristiche di questo prodotto.