

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Ten produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elucirem 0,5 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 485,1 mg gadopiklenolu (co odpowiada 0,5 mmol gadopiklenolu i 78,6 mg gadolinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do bledożółtego

|                                          |                              |
|------------------------------------------|------------------------------|
| Średnia osmolalność w temperaturze 37 °C | 850 mOsm/kg H <sub>2</sub> O |
| pH                                       | 7,0–7,8                      |
| Lepkość w temperaturze 20 °C             | 12,5 mPa s                   |
| Lepkość w temperaturze 37 °C             | 7,7 mPa s                    |

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Elucirem jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (NMR) z wykorzystaniem wzmocnienia pokontrastowego w celu poprawy wykrywania i wizualizacji patologii z przerwaniem bariery krew-mózg (BBB) i (lub) nieprawidłowym unaczynieniem:

- mózgu, kręgosłupa i powiązanych tkanek ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- wątroby, nerek, trzustki, piersi, płuc, gruczołu krokowego i układu mięśniowo-szkieletowego.

Należy go używać tylko wtedy, gdy informacje diagnostyczne są niezbędne, a badanie NMR bez wzmocnienia pokontrastowego nie umożliwia ich pozyskania.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia posiadających wiedzę techniczną w zakresie wykonywania kontrastowego badania NMR z użyciem gadolinu.

## Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Elucirem wynosi 0,1 ml/kg masy ciała (mc.) (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.), aby zapewnić diagnostycznie odpowiedni kontrast we wszystkich wskazaniach.

Dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta i nie należy przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Tabela 1 poniżej wskazuje objętość do podania w zależności od masy ciała.

**Tabela 1: Objętość produktu leczniczego Elucirem do podania w zależności od masy ciała**

| <b>Masa ciała</b><br>w kilogramach (kg) | <b>Objętość</b><br>w mililitrach (ml) | <b>Ilość</b><br>w milimolach (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                                 |

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podczas stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki, należy jednak zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Gadopiklenol należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania NMR bez wykorzystania wzmocnienia pokontrastowego (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie gadopiklenolu jest konieczne, dawka nie powinna być większa niż 0,05 mmol/kg masy ciała (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.). Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięć gadopiklenolu nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Uważa się, że nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku okresu okołoperacyjnego związanego z przeszczepem wątroby (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

### *Dzieci i młodzież (2 lata i więcej)*

Zalecana i maksymalna dawka produktu leczniczego Elucirem wynosi 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) we wszystkich wskazaniach. Podczas badania należy podać wyłącznie jedną dawkę.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Elucirem u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Zalecaną dawkę podaje się dożylnie w postaci bolusa z szybkością około 2 ml/s, po którym następuje przepłukanie 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań za pomocą wstrzyknięcia ręcznego lub wstrzykiwacza mechanicznego.

Podczas podawania dożylnego środka kontrastowego pacjent powinien, o ile to możliwe, pozostawać w pozycji leżącej. Większość działań niepożądanych występuje w ciągu kilku minut po podaniu, dlatego też pacjent powinien pozostawać pod obserwacją w trakcie i po podaniu przez co najmniej pół godziny (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### *Dzieci i młodzież*

U dzieci produkt leczniczy Elucirem należy stosować w fiolkach ze strzykawką jednorazowego użytku o objętości dostosowanej do ilości podawanej do wstrzyknięcia w celu uzyskania lepszej precyzji wstrzykiwanej objętości.

### Rejestracja obrazu

NMR ze wzmocnieniem kontrastowym można rozpocząć po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanej sekwencji impulsów i protokołu badania. Optymalne wzmocnienie sygnału obserwuje się na ogół w fazie tętniczej i w okresie około 15 minut po wstrzyknięciu. Sekwencje T1-zależne z czasami relaksacji podłużnej są szczególnie odpowiednie do badań ze wzmocnieniem kontrastowym.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Gadopiklenolu nie wolno podawać dooponowo. Zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu i śmiertelnych reakcji, głównie neurologicznych (np. śpiączka, encefalopatia, drgawki), związanych z dooponowym podawaniem środków kontrastowych na bazie gadolinu.

Należy podjąć środki ostrożności typowe w przypadku badań NMR, takie jak wykluczenie pacjentów ze stymulatorem pracy serca, ferromagnetycznymi klipsami naczyniowymi, pompą infuzyjną, neurostymulatorami, implantami ślimakowymi lub z podejrzeniem metalicznego ciała obcego w organizmie, zwłaszcza w obrębie gałki ocznej.

Obrazy NMR uzyskane za pomocą tego produktu leczniczego powinni analizować i interpretować wyłącznie pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie interpretacji obrazów NMR z wykorzystaniem wzmocnienia pokontrastowego z użyciem gadolinu.

Brak danych klinicznych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne oceniające skuteczność gadopiklenolu w obrazowaniu OUN u pacjentów z chorobami zapalnymi, zakaźnymi, autoimmunologicznymi lub demielinizacyjnymi (takimi jak stwardnienie rozsiane), pacjentów z ostrym lub przewlekłym zawałem lub pacjentów ze zmianami śródszpikowymi w obrębie kręgosłupa.

Brak jest również danych klinicznych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne oceniające skuteczność gadopiklenolu w obrazowaniu ciała u pacjentów z chorobami zapalnymi, zakaźnymi i autoimmunologicznymi, w tym ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki, nieswoistymi zapaleniami jelit, chorobami zapalnymi okolicy głowy i szyi oraz endometriozą.

#### Możliwość wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych

- Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym zagrażające życiu. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć charakter alergiczny (opisywane jako reakcje anafilaktyczne, jeżeli są poważne) lub niealergiczny. Mogą wystąpić natychmiast (w czasie krótszym niż 60 minut) po wstrzyknięciu lub z opóźnieniem (do 7 dni). Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić natychmiast i mogą prowadzić do śmierci. Nie zależą od dawki. Mogą wystąpić nawet po pierwszej dawce produktu i często są nieprzewidywalne.
- Podczas badania niezbędny jest nadzór lekarza. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podawanie środka kontrastowego należy natychmiast przerwać. W razie potrzeby należy obowiązkowo włączyć odpowiednie leczenie. Należy w związku z tym przez całe badanie utrzymywać dostęp dożylny. Aby umożliwić natychmiastową reakcję na objawy nadwrażliwości, należy przygotować odpowiednie leki (np. epinefrynę i leki przeciwhistaminowe) oraz rurkę dotchawiczą i respirator.
- Ryzyko reakcji nadwrażliwości może być większe u pacjentów z wcześniejszą reakcją na środki kontrastowe zawierające gadolin, astmą oskrzelową lub alergią w wywiadzie.

#### Zaburzenie czynności nerek i nerkopochodne włóknienie układowe (NSF)

Przed podaniem gadopiklenolu zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania gadopiklenolu, produkt ten można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania NMR bez wykorzystania wzmocnienia pokontrastowego.

Hemodializa zaraz po podaniu gadopiklenolu może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadopiklenolu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

#### Drgawki

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, konieczne jest stosowanie specjalnych środków ostrożności w przypadku pacjentów z obniżonym progiem pobudliwości

drigawkowej. Cały sprzęt i leki niezbędne do przeciwdziałania drgawkom występującym podczas badania NMR należy przygotować wcześniej.

#### Wynacznienie

Należy zachować ostrożność podczas podawania, aby uniknąć wynacznienia. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie. W przypadku reakcji miejscowych należy przeprowadzić ocenę i leczenie w razie potrzeby.

#### Pacjenci z chorobami układu krążenia

U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia gadopiklenol należy podawać wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dotychczas nie są dostępne żadne dane.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 15 ml, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

#### Produkty lecznicze podawane jednocześnie, które należy wziąć pod uwagę

Beta-adrenolityki, substancje wazoaktywne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II zmniejszają skuteczność mechanizmów kompensacji sercowo-naczyniowej zaburzeń ciśnienia krwi. Przed wstrzyknięciem gadopiklenolu lekarz musi uzyskać informacje na temat jednoczesnego przyjmowania tych produktów leczniczych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania środków kontrastowych na bazie gadolinu, w tym gadopiklenolu, u kobiet w ciąży są ograniczone. Gadolin może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy narażenie na gadolin może mieć niekorzystne działanie na płód. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie przez łożysko i nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Elucirem nie stosować w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga zastosowania gadopiklenolu.

#### Karmienie piersią

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki. W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu Elucirem.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Elucirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, nudności, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia i biegunka.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 poniżej przedstawiono działania niepożądane na podstawie badań klinicznych obejmujących 1 047 osób narażonych na gadopiklenol w zakresie od 0,05 ml/kg mc. (co odpowiada 0,025 mmol/kg mc.) do 0,6 ml/kg mc. (co odpowiada 0,3 mmol/kg mc.).

Działania niepożądane uporządkowano poniżej według klas układów i narządów (SOC) oraz według ich częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabela 2: Działania niepożądane zgłoszone po podaniu gadopiklenolu**

| Klasyfikacja układów i narządów             | Częstość                          |                                          |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
|                                             | Często                            | Niezbyt często                           |
| Zaburzenia układu immunologicznego          | -                                 | Nadwrażliwość*                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                 | Ból głowy                         | Zaburzenia smaku                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | -                                 | Biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia** | Zmęczenie, uczucie gorąca                |

\* W tym reakcje natychmiastowe (alergiczne zapalenie skóry, rumień, duszność, dysfonia, ucisk w gardle, podrażnienie gardła, parestezje w jamie ustnej i uderzenia gorąca) i opóźnione (obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk, wysypka i świąd).

\*\* Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują następujące określenia: ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zimno w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia i rumień w miejscu wstrzyknięcia.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Nadwrażliwość*

Natychmiastowe reakcje obejmują jeden lub kilka objawów, które pojawiają się równocześnie lub jeden po drugim. Do najczęstszych należą reakcje skórne, reakcje ze strony układu oddechowego i (lub) sercowo-naczyniowego. Każdy objaw może być sygnałem ostrzegającym o rozpoczynającym się wstrząsie, a w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do śmierci.

###### *Nerkopochodne włóknienie układowe (NSF)*

Podczas stosowania innych środków kontrastowych zawierających gadolin zgłaszano odosobnione przypadki NSF (patrz punkt 4.4).

##### Dzieci i młodzież (2 lata i więcej)

Do badania klinicznego włączono łącznie 80 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych.

W porównaniu z dorosłymi profil bezpieczeństwa gadopiklenolu w tej populacji nie budził żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

U 14 pacjentów (17,5%) podczas i lub po podaniu gadopiklenolu wystąpiło łącznie 31 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE). Zgłoszono 12 TEAE w kohorcie OUN i 2 w kohorcie Body.

Wśród tych TEAE 1 zdarzenie u 1 pacjenta (1,25%) z kohorty dotyczącej OUN uznano za związane z gadopiklenolem.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Maksymalna pojedyncza dawka dobową testowaną u ludzi wynosiła 0,6 ml/kg mc. (co odpowiada 0,3 mmol/kg mc.), co oznacza dawkę 6 razy większą od zalecanej.

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych objawów zatrucia w wyniku przedawkowania.

Gadopiklenol może zostać usunięty z organizmu drogą hemodializy. Nie ma natomiast danych potwierdzających, że hemodializa zapobiega występowaniu Nerkopochodnego Włóknienia Układowego (NSF).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kod ATC: V08CA12.

Gadopiklenol jest środkiem paramagnetycznym do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (NMR).

#### Mechanizm działania

We wzmocnieniu kontrastu pośredniczy gadopiklenol, który jest makrocyclicznym niejonowym kompleksem gadolinu, aktywnego ugrupowania, które zwiększa szybkość relaksacji protonów wody w swoim sąsiedztwie w organizmie, prowadząc do zwiększenia intensywności sygnału (jasności) tkanek.

Po umieszczeniu w polu magnetycznym (pacjent w aparacie NMR) gadopiklenol skraca czasy relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$  w tkankach docelowych. Zakres, w jakim środek kontrastowy może wpływać na szybkość relaksacji wody tkankowej ( $1/T_1$  lub  $1/T_2$ ) jest określany jako relaksacyjność ( $r_1$  lub  $r_2$ ).

Gadopiklenol wykazuje wysoką relaksacyjność w wodzie (patrz Tabela 3) ze względu na swoją strukturę chemiczną, ponieważ może wymieniać dwie cząsteczki wody, które są połączone z gadolinem, aby uzupełnić jego liczbę koordynacyjną oprócz czterech azotów i trzech tlenów z grup karboksylowych chelatu gadopiklenolu. Wyjaśnia to, że gadopiklenol podawany w połowie dawki gadolinu w porównaniu z innymi nieswoistymi środkami kontrastowymi zawierającymi gadolin może zapewniać takie samo wzmocnienie kontrastu.

**Tabela 3: Relaksacyjność w temperaturze 37 °C dla gadopiklenolu**

| Pole magnetyczne                         | $r_1$ (mmol <sup>-1</sup> .l.s <sup>-1</sup> ) |       |      | $r_2$ (mmol <sup>-1</sup> .l.s <sup>-1</sup> ) |       |      |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|------|------------------------------------------------|-------|------|
|                                          | 0,47 T                                         | 1,5 T | 3 T  | 0,47 T                                         | 1,5 T | 3 T  |
| Relaksacyjność w wodzie                  | 12,5                                           | 12,2  | 11,3 | 14,6                                           | 15,0  | 13,5 |
| Relaksacyjność w środowisku biologicznym | 13,2                                           | 12,8  | 11,6 | 15,1                                           | 15,1  | 14,7 |

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Dwa kluczowe badania obejmowały dorosłych pacjentów poddawanych NMR z gadopiklenolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) oraz NMR z gadobutrolem w stężeniu 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.). Jedno badanie (Badanie 1; PICTURE) obejmowało 256 pacjentów ze stwierdzonymi lub wysoce podejrzanymi zmianami w OUN z ogniskowymi zaburzeniami BBB (np. guzy pierwotne i wtórne). U większości pacjentów (72%) występowały guzy mózgu, 20% miało przerzuty do mózgu lub kręgosłupa, a u 8% inne choroby.

Kolejne badanie (Badanie 2; PROMISE) obejmowało 304 pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi nieprawidłowościami lub zmianami chorobowymi w innych obszarach ciała (8% w głowie i szyi, 28% w klatce piersiowej, 35% w jamie brzusznej, 22% w miednicy i 7% w układzie mięśniowo-szkieletowym) – oba były oparte na wynikach wcześniejszego badania obrazowego, takiego jak tomografia komputerowa lub NMR. Najczęstszymi schorzeniami były guzy piersi (23%) i wątroby (21%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena wizualizacji zmiany na podstawie 3 współkryteriów (wytyczenie granic, morfologia wewnętrzna i stopień wzmocnienia pokontrastowego) przez trzech niezależnych, zaślepionych osób dokonujących interpretacji przy użyciu skali 4-punktowej. Średnie wyniki dla każdego z 3 współkryteriów wizualizacji zmian chorobowych obliczono jako sumę wyników dla maksymalnie 3 najbardziej reprezentatywnych zmian chorobowych podzieloną przez liczbę zmian chorobowych.

Oba badania wykazały:

- Wyższość połączonego NMR bez wzmocnienia lub wzmocnionego kontrastem (sparowanego) z gadopiklenolem w porównaniu z NMR bez wzmocnienia (Pre) dla wszystkich 3 kryteriów wizualizacji zmian chorobowych ( $p < 0,0001$  dla wszystkich trzech osób dokonujących interpretacji, sparowane t-testy dla pasujących zmian chorobowych).
- Równoważność gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) ( $p < 0,0001$  dla wszystkich trzech osób dokonujących interpretacji, sparowane t-testy dopasowania zmian).

Zbiorcza analiza pierwotnego wyniku dla trzech osób interpretujących wynik i dla każdego kryterium wizualizacji zmiany również wykazała równoważność gadopiklenolu w dawce 0,05 mmol/kg w stosunku do gadobutrolu w dawce 0,1 mmol/kg w obu badaniach, jak pokazano w tabeli 4 poniżej.

**Tabela 4: Wizualizacja zmian chorobowych – osoby interpretujące poza ośrodkiem – pełny zestaw analiz**

|                                                                                  |     | n pacjentów | Średnia LS (SE) |              |               | Różnica 95% CI | Wartość p |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-----------------|--------------|---------------|----------------|-----------|
|                                                                                  |     |             | Gadopiklenol    | Gadobutrol   | Różnica       |                |           |
| Badanie 1 (PICTURE)                                                              |     |             |                 |              |               |                |           |
| Wytyczenie granicy                                                               | 239 | 3,83 (0,02) | 3,82 (0,02)     | 0,01 (0,02)  | [-0,02; 0,05] | 0,5025         |           |
| Morfologia wewnętrzna                                                            | 239 | 3,83 (0,02) | 3,81 (0,02)     | 0,02 (0,02)  | [-0,01; 0,05] | 0,2006         |           |
| Stopień wzmocnienia pokontrastowego                                              | 239 | 3,73 (0,03) | 3,68 (0,03)     | 0,05 (0,02)  | [0,01; 0,09]  | 0,0172         |           |
| Badanie 2 (PROMISE)                                                              |     |             |                 |              |               |                |           |
| Wytyczenie granicy                                                               | 273 | 3,60 (0,03) | 3,60 (0,03)     | -0,00 (0,02) | [-0,05; 0,04] | 0,8987         |           |
| Morfologia wewnętrzna                                                            | 273 | 3,75 (0,02) | 3,76 (0,02)     | -0,01 (0,02) | [-0,05; 0,03] | 0,6822         |           |
| Stopień wzmocnienia pokontrastowego                                              | 273 | 3,30 (0,04) | 3,29 (0,04)     | 0,01 (0,03)  | [-0,05; 0,07] | 0,8546         |           |
| CI: Przedział ufności; LS: metoda najmniejszych kwadratów; SE: Błąd standardowy. |     |             |                 |              |               |                |           |

CI: Przedział ufności; LS: metoda najmniejszych kwadratów; SE: Błąd standardowy.

Oceniane kryteria drugorzędowe obejmowały oceny ilościowe (stosunek kontrastu do szumu, stosunek zmian chorobowych do mózgu (tło) i procent wzmocnienia zmiany), ogólne preferencje diagnostyczne i wpływ na postępowanie z pacjentem.

W Badaniu 1 stosunek zmian chorobowych do mózgu oraz procent wzmocnienia zmian chorobowych były statystycznie istotnie większe w przypadku gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) w porównaniu z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) dla wszystkich 3 osób dokonujących interpretacji. Współczynnik kontrastu do szumu był statystycznie istotnie wyższy dla 2 osób dokonujących interpretacji. W Badaniu 2 odsetek wzmocnienia zmian chorobowych był znacznie wyższy w przypadku gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) w porównaniu z gadobutrolem w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.) i nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy dla stosunku zmian chorobowych do tła.

Parametry wizualizacji zmian chorobowych (np. równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe i oceny ilościowe, takie jak stosunek kontrastu do szumu, stosunek zmian chorobowych do mózgu (tło) i procent wzmocnienia zmiany) zostały ocenione dla wszystkich zmian zidentyfikowanych przez zaślepienie osoby dokonujące interpretacji wyników, niezależnie od ich wielkości, u ponad 86% pacjentów w badaniu obejmującym OUN oraz ponad 81% pacjentów w badaniu obejmującym całość, u których wystąpiły nie więcej niż 3 zmiany. U pozostałych pacjentów z więcej niż 3 widocznymi zmianami, do oceny równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych wybrano podgrupę 3 najbardziej reprezentatywnych zmian. U tych pacjentów nie poddano więc ocenie dodatkowych zmian. Z tego powodu nie można ekstrapolować technicznych możliwości wizualizacji zmian chorobowych dla obu środków kontrastowych dla tych zmian, które nie zostały wybrane.

Ogólna preferencja diagnostyczna została oceniona na podstawie globalnie dopasowanych par (odczyt obrazów z obu NMR ocenianych obok siebie) za pośrednictwem trzech dodatkowych zaślepionych osób dokonujących interpretacji w każdym badaniu. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 5 poniżej. W Badaniu 1 osoby dokonujące interpretacji w większości preferowały obrazy uzyskane za pomocą gadopiklenolu. W Badaniu 2 osoby dokonujące interpretacji w większości nie wyrazili preferencji diagnostycznych między obrazami uzyskanymi z użyciem gadopiklenolu i gadobutrolu.

**Tabela 5: Wyniki dotyczące ogólnych preferencji diagnostycznych dla Badania 1 (OUN) i Badania 2 (Całe ciało)**

|                   | Osoby dokonujące interpretacji | N   | preferowany gadopiklenol | Bez preferencji | preferowany gadobutrol | Wartość p* |
|-------------------|--------------------------------|-----|--------------------------|-----------------|------------------------|------------|
| Badanie 1 (OUN)   | 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   |
| Badanie 2 (Ciało) | 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 Wilcozona dla par obserwacji.

Zmianę planu leczenia pacjenta zgłoszono po podaniu gadopiklenolu w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) odpowiednio u 23,3% i 30,1% pacjentów w Badaniu 1 i w Badaniu 2. Analiza podgrup w Badaniu 1 wykazała, że zmiana planu leczenia była możliwa u 64% z 22 pacjentów, w których przypadku badacz uznał, że nie można ocenić rozpoznania (lub nie można było określić stopnia zaawansowania guza glejowego) na podstawie rezonansu magnetycznego bez wzmocnienia, u 28% z 81 pacjentów z rozpoznaniem złośliwym i około 12% ze 111 pacjentów z rozpoznaniem niezłośliwym.

W Badaniu 2 plan leczenia mógł zostać zmieniony po badaniu NMR z użyciem gadopiklenolu u 41% z 22 pacjentów z rozpoznaniem niemożliwym do oceny na podstawie badania NMR bez wzmocnienia, u 32% ze 165 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego i u 14% z 64 pacjentów z rozpoznaniem niezłośliwym.

Przeprowadzono w pełni zaślepiiony, niedopasowany, randomizowany odczyt post-hoc wszystkich obrazów z obu badań kluczowych dla wskazań w zakresie OUN i ciała. Zaobserwowano wysoki poziom zgodności w zakresie wykrywalności zmian pomiędzy gadopiklenolem w dawce 0,05 mmol/kg masy ciała i gadobutrolem w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała na poziomie zmian i poziomie pacjenta. Podsumowanie wyników przedstawiono w Tabeli 6 poniżej.

**Tabela 6: Zgodność w zakresie wykrywalności zmian pomiędzy gadopiklenolem w dawce 0,05 mmol/kg masy ciała i gadobutrolem w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała**

|                             | Idealne dopasowanie na poziomie zmiany* | Idealne dopasowanie na poziomie pacjenta* |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Badanie 1 (OUN)             | 88,0% do 89,8%                          | 84,3% do 86,0%                            |
| Badanie 2 (Ciało) ogółem    | 92,3% do 95,5%                          | 81,3% do 85,0%                            |
| Głowa i szyja               | 89,5% do 100%                           | 70,6% do 94,1%                            |
| Klatka piersiowa            | 88,3% do 93,2%                          | 69,8% do 73,2%                            |
| Miednica                    | 91,7% do 100%                           | 87,5% do 94,6%                            |
| Brzuch                      | 94,6% do 95,2%                          | 84,0% do 87,2%                            |
| Układ mięśniowo-szkieletowy | 100%                                    | 100%                                      |

\*Zakres wartości według osoby dokonującej interpretacji (3 osoby dokonujące interpretacji na obszar)

### *Dzieci i młodzież*

Jedno badanie rozpoznawcze (Badanie 3) z pojedynczą dawką gadopiklenolu (0,1 ml/kg mc., co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) obejmowało 80 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, z czego 60 pacjentów poddano badaniu NMR OUN, a 20 pacjentów badaniu NMR ciała.

Oceniono skuteczność diagnostyczną i nie stwierdzono różnic między pediatrycznymi grupami wiekowymi.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Elucirem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wykrywaniu i wizualizacji zaburzeń lub zmian chorobowych z podejrzeniem nieprawidłowego unaczynienia w różnych okolicach ciała do celów diagnostycznych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność gadopiklenolu (u ludzi) wynosi 100%, ponieważ jest on podawany wyłącznie drogą dożylną.

Po podaniu dożylnym dawki od 0,1 do 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada odpowiednio 0,05 i 0,1 mmol/kg mc.), wartość  $C_{maks.}$  wynosiła odpowiednio  $525 \pm 70 \mu\text{g/ml}$  i  $992 \pm 233 \mu\text{g/ml}$ .

Wartość  $C_{maks.}$  zwiększyła się 1,1–krotnie, 1,1–krotnie i 1,4–krotnie, a wartość  $AUC_{inf}$  zwiększyła się 1,5–krotnie, 2,5–krotnie i 8,7–krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek odpowiednio po podaniu dawki 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.).

Ponadto na podstawie wyników symulacji farmakokinetyki populacyjnej oczekuje się, że wzrost  $C_{maks.}$  i  $AUC_{inf}$  będzie podobny po podaniu dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.).

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym gadopiklenol ulega szybkiej dystrybucji w płynach pozakomórkowych.

Po podaniu dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) objętość dystrybucji  $V_d$  wynosiła  $12,9 \pm 1,7 \text{ l}$ .

Wiązanie w warunkach *in vitro* 153Gd-gadopiklenolu z białkami ludzkiego osocza jest nieistotne i niezależne od stężenia gadopiklenolu, ponieważ 153Gd-gadopiklenol wiąże się w 0,0–1,8% z białkami ludzkiego osocza i w 0,0–0,1% z ludzkimi krwinkami czerwonymi.

### Metabolizm

Gadopiklenol nie jest metabolizowany.

Brak metabolizmu został potwierdzony przez dane w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem połączonych mikrosomów ludzkiej wątroby inkubowanych z 153Gd-gadopiklenolem. Po 120 minutach  $\geq 95\%$  153Gd-gadopiklenolu pozostało w niezmienionej postaci. Wyniki były podobne, gdy połączone inaktywowane termicznie mikrosomy ludzkiej wątroby (kontrola negatywne) inkubowano z 153Gd-gadopiklenolem, co wskazuje, że 153Gd-gadopiklenol nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Gadopiklenol jest szybko eliminowany w postaci niezmienionej przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego. Po podaniu dawki od 0,1 do 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada odpowiednio 0,05 i 0,1 mmol/kg mc.) średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza ( $t_{1/2}$ ) u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek wynosił odpowiednio 1,5 i 1,7 godziny, a klirens odpowiednio  $100 \pm 10 \text{ ml/min}$  i  $96 \pm 12 \text{ ml/min}$ . Wydalanie z moczem jest główną drogą eliminacji gadopiklenolu, przy czym około 98% dawki jest wydalane z moczem po 48 godzinach, niezależnie od podanej dawki.

### Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny gadopiklenolu jest liniowy w badanym zakresie dawek (od 0,05 do 0,6 ml/kg mc., co odpowiada 0,025 do 0,3 mmol/kg mc.), bez różnic między mężczyznami i kobietami. Średnie maksymalne stężenie ( $C_{maks.}$ ) i pole pod krzywą ( $AUC_{inf}$ ) wzrastają proporcjonalnie do dawki.

### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono jedno badanie II fazy (Badanie 3) z pojedynczą dawką gadopiklenolu wynoszącą 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) z udziałem 60 osób w wieku od 2 do 17 lat poddawanych badaniu NMR OUN.

Poszczególne parametry przewidywane na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego i znormalizowane wg masy ciała były podobne u dorosłych i dzieci. Końcowy okres półtrwania wynosił 1,77 godziny w grupie wiekowej 12–17 lat, 1,48 godziny w grupie wiekowej 7–11 lat i 1,29 godziny w grupie wiekowej 2–6 lat. Mediana klirensu wynosiła od 0,08 l/h/kg mc. (w grupie wiekowej 12–17 lat) do 0,12 l/h/kg mc. (w grupie wiekowej 2–11 lat).

Farmakokinetyka gadopiklenolu u dzieci w wieku od 2 do 17 lat jest porównywalna z farmakokinetyką u dorosłych.

### Zaburzenie czynności nerek i zdolność do dializy

Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i zwiększa się wraz ze stopniem zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi ( $60 \leq eGFR < 90$  ml/min), umiarkowanymi ( $30 \leq eGFR < 60$  ml/min) i ciężkimi ( $15 \leq eGFR < 30$  ml/min) zaburzeniami czynności nerek, średnia czasu  $T_{1/2}$  wynosiła odpowiednio 3,3, 3,8 i 11,7 godziny, a klirens odpowiednio 1,02, 0,62 i 0,17 ml/min/kg.

Wartość  $C_{maks.}$  zwiększyła się 1,1–krotnie, 1,1–krotnie i 1,4–krotnie, a wartość  $AUC_{inf}$  zwiększyła się 1,5–krotnie, 2,5–krotnie i 8,7–krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek odpowiednio po podaniu dawki 0,2 ml/kg mc. (co odpowiada 0,1 mmol/kg mc.).

Ponadto oczekuje się, że wzrost  $C_{maks.}$  i  $AUC_{inf}$  będzie podobny dla dawki 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.) na podstawie wyników symulacji farmakokinetyki populacyjnej.

Wydalanie z moczem jest opóźnione wraz z postępem stopnia niewydolności nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ponad 90% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 48 godzin. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, około 84% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 5 dni.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD), 4–godzinna hemodializa skutecznie usuwała gadopiklenol z osocza, ponieważ procentowe zmniejszenie stężenia we krwi wynosiło 95 do 98% po zakończeniu pierwszej sesji hemodializy.

### Masa ciała

Wpływ masy ciała badano za pomocą symulacji farmakokinetyki populacyjnej pacjentów o masie ciała w zakresie od 40 kg do 150 kg, otrzymujących gadopiklenol w dawce 0,1 ml/kg mc. (co odpowiada 0,05 mmol/kg mc.). Stosunki mediany  $AUC_{inf}$  gadopiklenolu między typowym osobnikiem zdrowym o masie ciała 70 kg a osobnikami o masie ciała 40 kg i 150 kg wynosiły odpowiednio 0,86 i 2,06. Stosunek stężeń w osoczu 10, 20 i 30 minut po podaniu między typowym osobnikiem zdrowym o masie ciała 70 kg a osobnikami o masie ciała 40 kg i 150 kg wynosił od 0,93 do 1,26.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności na młodych zwierzętach nie wykazały żadnych istotnych wyników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Tetraksetan  
Trometamol  
Kwas solny (w celu dostosowania pH)  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

W przypadku fiolek: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze do 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że otwarcie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

W przypadku fiolek:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Ampułkostrzykawki:

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

3 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

7,5 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

10 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 10 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

15 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 20 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniach zawierających 1 lub 25 fiolek.

30 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 50 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

50 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 50 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

100 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce 100 ml (szkło typu I) z elastomerowym korkiem w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, bez igły, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i zakończonym elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki. Opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (10 opakowań po 1) ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do podawania do wstrzykiwania ręcznego (jeden przewód przedłużający i jeden cewnik) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 60 ml) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

7,5 ml, 10 ml lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań w plastikowej (polipropylenowej) ampułkostrzykawce o pojemności 15 ml, wyskalowanej co 0,5 ml, z elastomerowym (bromobutylovym) korkiem tłoka i elastomerową (bromobutylovą) osłonką końcówki, z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 115 ml) w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nie używać, jeżeli produkt leczniczy lub opakowanie są otwarte lub uszkodzone.

Roztwór do wstrzykiwań należy obejrzyć przed użyciem.

Nie wolno używać roztworu z widocznymi oznakami zepsucia (np. cząstki w roztworze, pęknięcia w fiolce).

Przed i w trakcie stosowania produktu należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa, higieny i aseptyki.

W przypadku fiolek:

Korek fiolki należy przekłuć tylko raz.

Ampułkostrzykawki:

Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli występują jakiegokolwiek oznaki wycieku.

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać ampułkostrzykawki jednorazowego użytku po raz drugi, nawet po oczyszczeniu lub sterylizacji.

Wkręcić popychacz w tłok strzykawki. Ważne jest, aby obrócić i popchnąć popychacz o dodatkowe ½ obrotu, aby tłok mógł się swobodnie obracać.

Przed użyciem ampułkostrzykawki należy zdjąć osłonkę końcówki, obracając ją.

Złącze jest kompatybilne z luer 6%.

Wszystkie złącza typu luer należy delikatnie dokręcać ręcznie, bez nadmiernego dokręcania, aby zapewnić bezpieczne połączenie i zapobiec uszkodzeniu wyrobu.

Przed podłączeniem pacjentowi należy całkowicie napęlnić linię dożylną i sprawdzić, czy nie ma w niej powietrza: trzymać strzykawkę w pozycji pionowej i popchać tłok do przodu, aż całe powietrze zostanie usunięte, a na końcu igły pojawi się płyn lub linia dożylna napęlni się.

Dokładność objętości dawki została sprawdzona i jest zgodna z normą ISO 7886-1.

Dokładność podawanej dawki dla strzykawek 15 ml, wyskalowanych co 0,5 ml, zależy od wstrzykniętej objętości. Dla zakresu objętości od 5 do 15 ml może się różnić maksymalnie o  $\pm 0,6$  ml.

W przypadku stosowania z wstrzykiwaczem elektrycznym należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi wstrzykiwacza.

Niewykorzystany produkt należy wyrzucić po zakończeniu sesji badania.

Zerwaną z fiolki lub ampułkostrzykawki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. W przypadku korzystania z elektronicznej karty pacjenta należy do niej wprowadzić również nazwę produktu, numer serii i dawkę.

Wszelkie niewykorzystane części i odpady pochodzące z utylizacji oraz przedmioty, które miały kontakt z produktem podczas podawania tego produktu za pomocą automatycznego systemu podawania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Guerbet  
15 rue des Vanesses  
93420 Villepinte  
Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/23/1772/001-025

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jej kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na pudełku tekturowym (opakowanie zewnętrzne) z fiolkami 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml i 100 ml dla wszystkich wielkości opakowań.

Etykieta zewnętrzna zawiera Blue box.

Tekst etykiety wewnętrznej (opakowanie bezpośrednie) fiolek 15 ml, 30 ml, 50 ml i 100 ml.

Etykieta wewnętrzna nie zawiera Blue box.

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Elucirem 0,5 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań  
gadopiklenol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

1 ml roztworu zawiera 485,1 mg gadopiklenolu (co odpowiada 0,5 mmol gadopiklenolu i 78,6 mg gadolinu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: tetraksetan, trometamol, kwas solny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

**Pudełko tekturowe:**

**Opakowanie pojedyncze:**

1 fiołka 3 ml

1 fiołka 7,5 ml

1 fiołka 10 ml

1 fiołka 15 ml

1 fiołka 30 ml

1 fiołka 50 ml

1 fiołka 100 ml

**Inne opakowanie:**

25 fiolek po 7,5 ml

25 fiolek po 10 ml

25 fiolek po 15 ml

**Na etykiecie wewnętrznej:**

15 ml

30 ml

50 ml

100 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTULECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie dotyczy.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie dotyczy.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Nie dotyczy.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Guerbet  
15 rue des Vanesses  
93420 Villepinte  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/23/1772/001 1 fiolka 3 ml  
EU/1/23/1772/002 1 fiolka 7,5 ml  
EU/1/23/1772/003 25 fiolek po 7,5 ml  
EU/1/23/1772/004 1 fiolka 10 ml  
EU/1/23/1772/005 25 fiolek po 10 ml  
EU/1/23/1772/006 1 fiolka 15 ml  
EU/1/23/1772/007 25 fiolek po 15 ml  
EU/1/23/1772/008 1 fiolka 30 ml  
EU/1/23/1772/009 1 fiolka 50 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nie dotyczy.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Tekst etykiety wewnętrznej (opakowanie bezpośrednie) fiolek 3 ml, 7,5 ml i 10 ml.**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Elucirem 0,5 mmol/ml do wstrzykiwań  
gadopiklenol  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Nie dotyczy.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml  
7,5 ml  
10 ml

**6. INNE**

Nie dotyczy.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na pudełku tekturowym (opakowanie zewnętrzne) ampułkostrzykawek 7,5 ml, 10 ml i 15 ml dla opakowania pojedynczego i opakowania zbiorczego.

Etykieta zewnętrzna zawiera Blue box.

Tekst etykiety wewnętrznej (opakowanie bezpośrednie) ampułkostrzykawki 15 ml.

Etykieta wewnętrzna nie zawiera Blue box.

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Elucirem 0,5 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań  
gadopiklenol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

1 ml roztworu zawiera 485,1 mg gadopiklenolu (co odpowiada 0,5 mmol gadopiklenolu i 78,6 mg gadolinu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: tetraksetan, trometamol, kwas solny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

**Opakowanie tekturowe:**

Opakowanie pojedyncze:

1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml

1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml

1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml

1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml z zestawem do wstrzykiwania ręcznego (przewód przedłużający + cewnik)

1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml z zestawem do wstrzykiwania ręcznego (przewód przedłużający + cewnik)

1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml z zestawem do wstrzykiwania ręcznego (przewód przedłużający + cewnik)

1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka o pojemności 60 ml)

1 ampułkostrzykawka 10 ml z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka o pojemności 60 ml)

1 ampułkostrzykawka 15 ml z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka 60 ml)

1 ampułkostrzykawka 7,5 ml z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka 115 ml)

1 ampułkostrzykawka 10 ml z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka 115 ml)

1 ampułkostrzykawka 15 ml z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (przewód przedłużający + cewnik + pusta strzykawka 115 ml)

Opakowanie zbiorcze:

10 ampułkostrzykawek o pojemności 7,5 ml

10 ampułkostrzykawek o pojemności 10 ml

10 ampułkostrzykawek o pojemności 15 ml

Na etykiecie wewnętrznej:

15 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie dotyczy.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Nie dotyczy.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Guerbet  
15 rue des Vanesses  
93420 Villepinte  
Francja

## 12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1772/011 1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml  
EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) ampułkostrzykawek o pojemności 7,5 ml (opakowanie zbiorcze)  
EU/1/23/1772/013 1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml + zestaw do podawania do wstrzykiwania ręcznego (1 przewód przedłużający + 1 cewnik)  
EU/1/23/1772/014 1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml + zestaw do wstrzykiwania Optistar Elite (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 60 ml)  
EU/1/23/1772/015 1 ampułkostrzykawka o pojemności 7,5 ml + zestaw do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 115 ml)  
EU/1/23/1772/016 1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml  
EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) ampułkostrzykawek o pojemności 10 ml (opakowanie zbiorcze)  
EU/1/23/1772/018 1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml + zestaw do podawania do wstrzykiwania ręcznego (1 przewód przedłużający + 1 cewnik)  
EU/1/23/1772/019 1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml + zestaw do wstrzykiwania Optistar Elite (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 60 ml)  
EU/1/23/1772/020 1 ampułkostrzykawka o pojemności 10 ml + zestaw do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 115 ml)  
EU/1/23/1772/021 1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml  
EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) ampułkostrzykawek o pojemności 15 ml (opakowanie zbiorcze)  
EU/1/23/1772/023 1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml + zestaw do podawania do wstrzykiwania ręcznego (1 przewód przedłużający + 1 cewnik)  
EU/1/23/1772/024 1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml + zestaw do wstrzykiwania Optistar Elite (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 60 ml)  
EU/1/23/1772/025 1 ampułkostrzykawka o pojemności 15 ml + zestaw do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (1 przewód przedłużający + 1 cewnik + 1 strzykawka o pojemności 115 ml)

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nie dotyczy.

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Tekst etykiety wewnętrznej (opakowanie bezpośrednie) ampulkostrzykawk 7,5 ml i 10 ml.**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Elucirem 0,5 mmol/ml do wstrzykiwań  
gadopiklenol  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Nie dotyczy.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

7.5 ml  
10 ml

**6. INNE**

Nie dotyczy.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Elucirem 0,5 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań gadopiklenol**

▼ Ten lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, radiologa lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, radiologowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Elucirem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Elucirem
3. Jak Elucirem będzie podawany pacjentowi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Elucirem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Elucirem i w jakim celu się go stosuje**

Lek Elucirem jest środkiem kontrastowym, który zwiększa kontrast obrazów uzyskiwanych podczas badań metodą rezonansu magnetycznego (NMR). Elucirem zawiera substancję czynną gadopiklenol.

Poprawia wizualizację i zarysowanie nieprawidłowych struktur lub zmian patologicznych niektórych części ciała oraz pomaga w różnicowaniu zdrowych i chorych tkanek.  
Jest stosowany u dorosłych i dzieci (w wieku 2 lat i starszych).

Podaje się go we wstrzyknięciu do żyły. Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do użytku diagnostycznego i będzie podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie praktyczne w zakresie klinicznych badań metodą rezonansu magnetycznego.

#### **2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Elucirem**

##### **Nie wolno podawać leku Elucirem**

- jeśli pacjent ma uczulenie na gadopiklenol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed otrzymaniem leku Elucirem należy omówić to z lekarzem, radiologiem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniej reakcja na jakikolwiek środek kontrastowy,
- jeśli pacjent choruje na astmę,
- jeśli u pacjenta występowały alergie (takie jak katar sienny, pokrzywka),
- jeśli nerki pacjenta nie działają prawidłowo,
- jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe) lub jest leczony z powodu padaczki,
- jeśli pacjent choruje na chorobę serca lub naczyń krwionośnych.

We wszystkich tych przypadkach lekarz zdecyduje, czy zamierzone badanie jest możliwe, czy nie. Jeżeli środek kontrastowy Elucirem będzie pacjentowi podany, lekarz prowadzący lub radiolog podejmą niezbędne środki ostrożności, a podanie środka kontrastowego Elucirem będzie dokładnie monitorowane.

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu środka kontrastowego Elucirem, zwłaszcza w przypadku pacjenta w wieku co najmniej 65 lat, lekarz lub radiolog mogą uznać za konieczne wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

### **Lek Elucirem a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, radiologowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza prowadzącego, radiologa lub farmaceutę o przyjmowaniu lub niedawnym przyjmowaniu leków na zaburzenia pracy serca i ciśnienia, takich jak beta-blokery, substancji wazoaktywnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora II angiotensyny.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

Gadopiklenol może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy lek ma wpływ na dziecko

Jeśli podejrzewasz, że jesteś w ciąży lub możesz zajść w ciążę, poinformuj o tym lekarza lub radiologa, ponieważ leku Elucirem nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

#### **Karmienie piersią**

Należy powiedzieć lekarzowi lub radiologowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.

Lekarz prowadzący poinstruuje pacjentkę, czy powinna kontynuować karmienie piersią, czy też powinna je przerwać na okres 24 godzin po przyjęciu środka kontrastowego Elucirem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Elucirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, jeżeli pacjent po badaniu nie czuje się dobrze, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Elucirem zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę 15 ml, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak Elucirem będzie podawany pacjentowi**

Elucirem zostanie wstrzyknięty do żyły za pomocą małej igły przez wyspecjalizowanego pracownika służby zdrowia.

Może być podawany ręcznie lub za pomocą automatycznego wstrzykiwacza.

Lekarz prowadzący lub radiolog określi dawkę, jaką pacjent przyjmie, i będą nadzorować jej wstrzykiwanie.

Zwykle stosowana dawka 0,1 ml/kg masy ciała jest taka sama u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

U dzieci lekarz lub radiolog zastosuje lek Elucirem w fiolkach za pomocą jednorazowej strzykawki, aby uzyskać większą precyzję wstrzykiwanej objętości.

Po wstrzyknięciu pacjent będzie nadzorowany przez co najmniej 30 minut. Jest to czas, w którym może wystąpić większość reakcji niepożądanych (takich jak reakcje alergiczne). Jednak w rzadkich przypadkach reakcje mogą wystąpić po kilku godzinach lub dniach.

#### **Stosowanie u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności nerek**

Nie zaleca się stosowania leku Elucirem u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli jednak zastosowanie środka kontrastowego Elucirem jest konieczne, pacjent powinien otrzymać wyłącznie jedną dawkę środka w trakcie badania. Kolejną dawkę może przyjąć po upływie co najmniej 7 dni.

#### **Stosowanie u osób w podeszłym wieku**

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, ale może być u nich wykonane badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

#### **Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Elucirem**

Przedawkowanie leku Elucirem jest wysoce nieprawdopodobne, ponieważ lek będzie podawany przez przeszkolony personel medyczny. Jeśli tak się stanie, Elucirem można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy (oczyszczania krwi).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, radiologa lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po podaniu leku Elucirem pacjent będzie obserwowany. Większość działań niepożądanych występuje w ciągu kilku minut. Istnieje niewielkie ryzyko, że u pacjenta może wystąpić reakcja alergiczna. Reakcja ta może wystąpić natychmiast i do siedmiu dni po wstrzyknięciu. Takie reakcje mogą być ciężkie i prowadzić do wstrząsu (reakcji alergicznej zagrażającej życiu).

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, radiologowi lub pracownikowi służby zdrowia, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, ponieważ mogą to być pierwsze oznaki wstrząsu:**

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- zawroty głowy (niskie ciśnienie krwi)
- trudności z oddychaniem
- wysypka skórna
- kaszel, kichanie lub katar

Możliwe działania niepożądane, które zaobserwowano podczas badań klinicznych leku Elucirem, wymieniono poniżej według prawdopodobieństwa ich wystąpienia:

| <b>Częstość</b>                                                       | <b>Możliwe działania niepożądane</b>                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Często</b> (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)             | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*<br>Ból głowy                                                                                                                |
| <b>Niezbyt często</b><br>(mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100) | Reakcja alergiczna**<br>Biegunka<br>Nudności (mdłości)<br>Uczucie zmęczenia<br>Ból brzucha<br>Nietypowy smak w ustach<br>Uczucie ciepła<br>Wymioty (mdłości) |

\* Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, obrzęk, uczucie zimna, uczucie ciepła, zasinienie lub zaczerwienienie.

\*\* Reakcje alergiczne mogą obejmować: zapalenie skóry, zaczerwienienie skóry, trudności w oddychaniu, zaburzenia głosu, ucisk w gardle, podrażnienie gardła, nieprawidłowe odczucia w jamie ustnej, przemijające zaczerwienienie twarzy (reakcje wczesne) i obrzęki oczu, obrzęk, wysypkę i swędzenie (reakcje późne).

Istnieją doniesienia o występowaniu nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) (które powoduje stwardnienie skóry i może dotyczyć także tkanek miękkich i narządów wewnętrznych) po zastosowaniu innego środka kontrastowego zawierającego gadolin, jednak podczas badań klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku NSF po zastosowaniu leku Elucirem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Elucirem**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki lub ampułkostrzykawki i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek jest przezroczystym roztworem, bezbarwnym do bladożółtego.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera widoczne cząstki.

W przypadku fiolek: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze do 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu.

Ampułkostrzykawki: Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Elucirem**

- Substancją czynną leku jest gadopiklenol. Każdy ml roztworu zawiera 485,1 mg gadopiklenolu (co odpowiada 0,5 mmol gadopiklenolu i 78,6 mg gadolinu).
- Pozostałe składniki to tetraksetan, trometamol, kwas solny (w celu dostosowania pH), sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Elucirem zawiera sól”.

### **Jak wygląda lek Elucirem i co zawiera opakowanie**

Jest to klarowny, roztwór do wstrzykiwań, bezbarwny do bladożółtego.

Jest dostępny w opakowaniach o następującej zawartości:

- 1 fiolka zawierająca 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 lub 100 ml roztworu do wstrzykiwań.

- 25 fiolek zawierających 7,5, 10 lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 1 lub 10 (10 x 1) ampułkostrzykawk zawierających 7,5, 10 lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 1 ampułkostrzykawka zawierająca 7,5, 10 lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań z zestawem do wstrzykiwania ręcznego (jeden przewód przedłużający i jeden cewnik).
- 1 ampułkostrzykawka zawierająca 7,5, 10 lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań z zestawem do wstrzykiwania Optistar Elite (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 60 ml).
- 1 ampułkostrzykawka zawierająca 7,5, 10 lub 15 ml roztworu do wstrzykiwań wraz z zestawem do wstrzykiwania Medrad Spectris Solaris EP (jeden przewód przedłużający, jeden cewnik i jedna pusta plastikowa strzykawka o pojemności 115 ml).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Guerbet  
15 rue des Vanesses  
93420 Villepinte  
Francja

#### **Wytwórca**

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

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

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

#### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania produktu znajdują się w punkcie 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania Charakterystyki Produktu Leczniczego tego produktu.

#### **Aneks IV**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących gadopiklenolu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W oparciu o dostępne dane dotyczące podawania gadopiklenolu w czasie ciąży oraz dostępne dane dotyczące podawania dooponowego pochodzące z literatury i ze spontanicznych zgłoszeń, a także biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że istnieje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowo - skutkowego pomiędzy stosowaniem gadopiklenolu a ryzykiem wynikającym ze stosowania go w czasie ciąży i podawaniem dooponowym. Komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych, zawierających gadopiklenol.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych, dotyczących gadopiklenolu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) gadopiklenol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.