

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elucirem 0,5 mmol/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 485,1 mg de gadopíclenol (equivalente a 0,5 mg de gadopíclenol e a 78,6 mg de gadolínio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solução injetável

Solução límpida, incolor ou amarelo pálido

Osmolalidade média a 37°C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0-7,8
Viscosidade a 20 °C	12,5 mPa s
Viscosidade a 37 °C	7,7 mPa s

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Elucirem é indicado em adultos e crianças desde o nascimento, para ressonância magnética (IRM) com intensificação de contraste, para melhorar a deteção e a visualização de patologias com perturbação da barreira hematoencefálica (BHE) e/ou com vascularização anormal:

- no cérebro, coluna vertebral e tecidos associados do sistema nervoso central (SNC);
- no fígado, rim, pâncreas, mama, pulmão, próstata e sistema musculoesquelético.

Deve ser usado apenas quando a informação de diagnóstico é essencial e não é disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste.

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser administrado apenas por profissionais de saúde com formação e conhecimentos técnicos na realização de IRM intensificada com gadolínio.

Posologia

A dose recomendada de Elucirem é de 0,1 ml/kg de peso corporal (PC) (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC), para fornecer contraste adequado para diagnóstico em todas as indicações.

A dose deve ser calculada tendo como base o PC do doente, não devendo exceder a dose recomendada por quilograma de PC detalhada nesta secção.

A Tabela 1 abaixo indica o volume a ser administrado de acordo com o PC.

Tabela 1: Volume de Elucirem a administrar por PC

PC quilogramas (kg)	Volume mililitros (ml)	Quantidade milimoles (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

Idosos

Não se considera necessário qualquer ajuste de dose. Devem ser tomadas precauções nos doentes idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Função renal comprometida

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com qualquer nível de compromisso renal. O gadopíclenol só deve ser utilizado em doentes com disfunção renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e em doentes em período peri-operatório de transplante hepático após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício e se a informação de diagnóstico considerada essencial não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste (ver secção 4.4). Caso seja necessário utilizar gadopíclenol, a dose não deve exceder 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC). Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante um exame. Devido à inexistência de informação acerca da administração repetida, as injeções de gadopíclenol não devem ser repetidas, exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

Função hepática comprometida

Não se considera necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático. Recomenda-se que sejam tomadas as devidas precauções, sobretudo no caso do período perioperatório de transplante hepático (ver acima " Função renal comprometida ").

População pediátrica (desde o nascimento)

A dose recomendada e máxima de Elucirem é de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC) para todas as indicações. Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante um exame.

Tendo em conta a função renal imatura nos recém-nascidos até às 4 semanas de idade e nos lactentes até 1 ano de idade, Elucirem só deve ser utilizado nestes doentes após cuidadosa consideração, numa dose

não superior a 0,05 mmol/kg de peso corporal. Devido à inexistência de informação acerca da administração repetida, as injeções de Elucirem não devem ser repetidas, exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

Modo de administração

O medicamento destina-se apenas a administração intravenosa estrita.

A dose recomendada é administrada por via intravenosa como injeção de bólus a aproximadamente 2 ml/seg, seguida de irrigação com cloreto de sódio numa concentração de 9 mg/ml (0,9%), solução injetável, através de injeção manual ou injetor automático.

A administração intravenosa do agente de contraste deve, se possível, ser efetuada com o doente deitado. Uma vez que a experiência demonstra que a maioria dos efeitos indesejáveis ocorre minutos após a administração, o doente deve ser mantido sob observação durante e após a administração, cerca de, pelo menos, meia hora (ver secção 4.4).

Para instruções sobre o medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

População pediátrica

Nas crianças, o Elucirem deve ser utilizado em frascos para injetáveis com uma seringa de uso único de um volume adaptado à quantidade a injetar, de modo a ter uma melhor precisão do volume injetado.

Aquisição de imagem

A IRM intensificada com contraste pode ter início após a injeção, dependendo das sequências de impulsos utilizadas e do protocolo para o exame. A intensificação do sinal é geralmente observada durante a fase arterial, durante um período de cerca de 15 minutos após a injeção. As sequências ponderadas por tempos de relaxamento longitudinais (T1) são particularmente adequadas para exames intensificados com contraste.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O gadopíclenol não deve ser utilizado por via intratecal. Foram notificados casos graves, com risco de vida e fatais, principalmente com reações neurológicas (por exemplo, coma, encefalopatia, convulsões), com a utilização intratecal de agentes de contraste à base de gadolínio.

Devem ser adotadas as medidas de precaução habituais para exames de IRM, tais como a exclusão de doentes portadores de “pacemakers”, clips vasculares ferromagnéticos, bombas de perfusão, estimuladores nervosos, implantes cocleares ou com suspeita da presença intracorporal de corpos estranhos metálicos, especialmente nos olhos.

As imagens de ressonância magnética produzidas com este medicamento devem ser analisadas e interpretadas apenas por profissionais de saúde com formação na interpretação de imagens de ressonância magnética intensificada com gadolínio.

Não existem, ou existem dados clínicos limitados, no que respeita à investigação do desempenho do gadopíclenol para imagiologia do SNC em doentes com doenças inflamatórias, infecciosas, autoimunes ou desmielinizantes (tais como esclerose múltipla), doentes com enfarte agudo ou crónico, ou doentes com lesões intramedulares da coluna vertebral.

Também não existem, ou existem dados clínicos limitados, no que respeita à investigação do desempenho do gadopíclenol para imagiologia corporal em doentes com condições inflamatórias, infecciosas e autoimunes, incluindo pancreatite aguda/crónica, doença entérica inflamatória, doenças inflamatórias da região da cabeça e pescoço e endometriose.

Potencial para reações de hipersensibilidade ou anafiláticas

- Tal como sucede com outros agentes de contraste contendo gadolínio, podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo reações potencialmente fatais. As reações de hipersensibilidade podem ser de carácter alérgico (descritas como reações anafiláticas quando graves) ou não alérgico. Podem ocorrer de forma imediata (em menos de 60 minutos) ou retardada (até 7 dias depois) após a injeção. As reações anafiláticas ocorrem imediatamente e podem ser fatais. São independentes da dose, podem ocorrer mesmo depois da primeira dose do produto e são, frequentemente, imprevisíveis.
- Durante a realização do exame, um médico deverá assegurar a supervisão do doente. Caso ocorram reações de hipersensibilidade, a administração do agente de contraste tem de ser imediatamente interrompida e, se necessário, deve ser instituída uma terapêutica específica. Por conseguinte, recomenda-se a manutenção de um acesso venoso durante todo o exame. A fim de permitir a aplicação imediata de contramedidas de emergência, deve assegurar-se que estejam imediatamente disponíveis no local os fármacos adequados (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos), um tubo endotraqueal e um aparelho de respiração.
- O risco de reação de hipersensibilidade pode ser maior em doentes com antecedentes de reação prévia a agentes de contraste contendo gadolínio, asma brônquica ou alergia.

Função renal comprometida e fibrose sistémica nefrogénica (FSN)

Antes da administração de gadopíclenol é recomendado que todos os doentes sejam submetidos a um despiste da disfunção renal, mediante a realização de testes laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com disfunção renal grave aguda ou crónica ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Os doentes submetidos a um transplante hepático estão numa situação de risco particular, já que, neste grupo, a incidência de insuficiência renal aguda é alta. Dada a possibilidade de ocorrência de FSN com o gadopíclenol, este medicamento só deve ser utilizado em doentes com disfunção renal grave e em doentes em período peri-operatório de transplante hepático após uma cuidadosa avaliação do benefício/risco e se a informação de diagnóstico considerada essencial não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste.

A realização de hemodiálise pouco tempo após a administração de gadopíclenol poderá ser útil para eliminá-lo do organismo. Contudo, não existem evidências que suportem o início de hemodiálise para a prevenção ou tratamento da FSN em doentes que ainda não fazem hemodiálise.

Idosos

Na medida em que a depuração renal de gadopíclenol pode estar comprometida nos idosos, é particularmente importante proceder ao despiste de disfunção renal nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devem ser tomadas precauções em doentes com disfunção renal (ver secção 4.2).

População pediátrica

Recém-nascidos e lactentes

Tendo em conta a função renal imatura nos recém-nascidos até às 4 semanas de idade e nos lactentes até 1 ano de idade, Elucirem só deve ser utilizado nestes doentes após cuidadosa consideração.

Não existem dados clínicos no que respeita à investigação do desempenho de gadopíclenol em recém-nascidos prematuros.

Convulsões

Tal como acontece com outros agentes de contraste contendo gadolínio, são necessárias precauções especiais em doentes com um baixo limiar para convulsões. Tem de ser garantida a disponibilização prévia de todo o equipamento e medicação necessários para conter convulsões ocorridas durante o exame de IRM.

Extravasamento

É necessária precaução durante a administração, de modo a evitar qualquer extravasamento. Em caso de extravasamento, a injeção deve ser imediatamente interrompida. Em caso de reações locais, a avaliação e o tratamento devem ser efetuados conforme necessário.

Doença cardiovascular

Em doentes com doença cardiovascular grave, o gadopíclenol apenas deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos, pois até à data não existem dados disponíveis.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 15 ml, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Medicamentos concomitantes a ser tidos em consideração

Os betabloqueantes, substâncias vasoativas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina II diminuem a eficácia dos mecanismos de compensação cardiovascular em caso de perturbações da pressão arterial. Antes da injeção de gadopíclenol, o médico deve obter informações quanto à utilização concomitante desses medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de agentes de contraste à base de gadolínio, incluindo gadopíclenol, em mulheres grávidas são limitados. O gadolínio pode atravessar a placenta. Desconhece-se se a exposição ao gadolínio está associada a efeitos adversos no feto. Os estudos com animais revelaram pouca transferência placentária e não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Elucirem não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija o uso de gadopíclenol.

Amamentação

Os agentes de contraste contendo gadolínio são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas (ver secção 5.3). Em doses clínicas, não se preveem efeitos no lactente devido à pequena quantidade excretada no leite e à sua má absorção intestinal. A decisão de continuar ou suspender o aleitamento por um período de 24 horas após a administração de Elucirem, deve ficar ao critério do médico e da mãe a amamentar.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam um comprometimento da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Elucirem sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram dor no local de injeção, cefaleias, náuseas, frio no local de injeção, fadiga e diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2, abaixo, apresenta reações adversas baseadas em ensaios clínicos que incluíram 1083 participantes expostos ao gadopíclenol em doses que variaram desde os 0,05 ml/kg de PC (equivalente a 0,025 mmol/kg de PC) até aos 0,6 ml/kg de PC (equivalente a 0,3 mmol/kg de PC).

As reações adversas encontram-se enumeradas na tabela seguinte por Sistema de Classe de órgãos) e por frequência, de acordo com os seguintes critérios: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Tabela 2: Reações adversas notificadas após a administração de gadopíclenol

Sistema de classe de órgãos	Frequência	
	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	-	Hipersensibilidade*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Disgeusia
Doenças gastrointestinais	-	Diarreia, náuseas, dor abdominal, vômitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção**	Fadiga, sensação de calor

* Incluindo reações imediatas (dermatite alérgica, eritema, dispneia, disfonia, aperto da garganta, irritação da garganta, parestesia oral e rubor) e retardadas (edema periorbital, inchaço, erupção cutânea e prurido).

** As reações no local de injeção incluem os seguintes termos: dor no local de injeção, edema no local de injeção, frio no local de injeção, calor no local de injeção, hematoma no local de injeção e eritema no local de injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

As reações imediatas incluem um ou mais efeitos, que surgem simultânea ou sequencialmente e são, na maioria dos casos, reações cutâneas, respiratórias e/ou vasculares. Cada sinal poderá revelar-se um sinal de alerta de início de choque e, em casos muito raros, pode conduzir à morte.

Fibrose sistémica nefrogénica (FSN)

Foram notificados casos isolados de FNS com outros agentes de contraste contendo gadolínio (ver secção 4.4).

População pediátrica

Em dois ensaios clínicos, um total de 80 doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos e 36 doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos recebeu uma injeção de gadopíclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (0,05 mmol/kg de PC).

Comparativamente com os adultos, o perfil de segurança do gadopíclenol na população pediátrica não revelou qualquer preocupação de segurança específica.

Ocorreram, no total, 69 eventos adversos emergentes de tratamento (EAET) durante e/ou após a administração de gadopíclenol a 33 doentes de 116 (28,4%).

Entre estes EAET, 2 eventos em 2 doentes (1,7%), um com menos de 2 anos de idade e outro com 9 anos de idade, foram considerados relacionados com o gadopíclenol (eritema e erupção cutânea maculopapular).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).***

.

4.9 Sobredosagem

A dose máxima diária única testada em humanos foi de 0,6 ml/kg de PC (equivalente a 0,3 mmol/kg de PC), o que corresponde a 6 vezes a dose recomendada.

Até à data, não foram notificados sinais de intoxicação por sobredosagem.

O gadopíclenol pode ser removido por hemodiálise. Contudo, não existem evidências de que a hemodiálise seja adequada para a prevenção da fibrose sistémica nefrogénica (FSN).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: meios de contraste paramagnéticos, código ATC: V08CA12.

O gadopíclenol é um agente paramagnético para ressonância magnética (IRM).

Mecanismo de ação

O efeito de intensificação do contraste é mediado pelo gadopíclenol, que é um complexo macrocíclico não iónico de gadolínio, cuja fração ativa aumenta as taxas de relaxamento dos prótons de água à sua volta presentes no corpo, levando a um aumento da intensidade do sinal (brilho) dos tecidos.

Quando colocado num campo magnético (doente no equipamento de IRM), o gadopíclenol reduz os tempos de relaxamento T_1 e T_2 nos tecidos-alvo. O grau com que um agente de contraste pode afetar a taxa de relaxamento da água dos tecidos ($1/T_1$ ou $1/T_2$) designa-se por relaxividade (r_1 ou r_2).

O gadopíclenol apresenta uma elevada relaxividade na água (ver Tabela 3) devido à sua estrutura química, pois pode trocar duas moléculas de água, que estão ligadas ao gadolínio para completar o seu número de coordenação, além das quatro moléculas de azoto e das três moléculas de oxigénio das funções carboxilato do quelato de gadopíclenol. Isto explica porque é que o gadopíclenol, administrado com

metade da dose de gadolínio comparativamente com outros agentes de contraste não específicos contendo gadolínio, pode proporcionar a mesma intensificação de contraste.

Tabela 3: Relaxividade do gadopíclenol a 37 °C

Campo magnético	r₁ (mmol⁻¹.l.s⁻¹)			r₂ (mmol⁻¹.l.s⁻¹)		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaxividade em água	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaxividade em meio biológico	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Eficácia e segurança clínicas

Dois estudos principais incluíram doentes adultos submetidos a IRM com gadopíclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC), e a IRM com gadobutrol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC). Um estudo (Estudo GDX-44-010; PICTURE) incluiu 256 doentes que apresentavam lesões do SNC conhecidas ou altamente suspeitas com áreas focais de rompimento da BHE (por exemplo, tumores primários e secundários). A maioria dos doentes (72%) apresentava tumores cerebrais, 20% tinham metástases cerebrais ou na coluna vertebral e 8% apresentavam outras patologias. O outro estudo (Estudo GDX-44-011; PROMISE) incluiu 304 doentes com anomalias ou lesões conhecidas ou suspeitas noutras regiões do corpo (8% na cabeça e pescoço, 28% no tórax, 35% no abdómen, 22% na pélvis e 7% no sistema musculoesquelético) com base nos resultados de um procedimento de imagiologia anterior como tomografia computadorizada (TC) ou IRM. As patologias mais frequentes foram tumores mamários (23%) e hepáticos (21%).

O parâmetro de avaliação primário foi a avaliação da visualização da lesão, com base em 3 critérios concomitantes (delineamento de margens, morfologia interna e grau de intensificação do contraste) por três leitores em ocultação independentes, utilizando uma escala de 4 pontos. A média das pontuações para cada um dos 3 critérios concomitantes de visualização de lesões foi calculada como a soma das pontuações de até 3 lesões mais representativas, dividida pelo número de lesões.

Ambos os estudos demonstraram:

- Superioridade da IRM intensificada com contraste/ não intensificada/ combinada (emparelhada) com o gadopíclenol comparativamente com a IRM não intensificada com contraste (pré-) para todos os 3 critérios de visualização de lesões ($p < 0,0001$ para todos os três leitores, testes t emparelhados em lesões correspondentes).
- Não-inferioridade do gadopíclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC) relativamente ao gadobutrol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC) ($p < 0,0001$ para todos os três leitores, testes t emparelhados em lesões correspondentes).

A análise agrupada do parâmetro de avaliação primário nos três leitores, e para cada critério de visualização de lesão, também demonstrou a não inferioridade do gadopíclenol na dose de 0,05 mmol/kg relativamente ao gadobutrol na dose de 0,1 mmol/kg em ambos os estudos, conforme indicado na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Visualização de lesões - Leituras fora do centro - Conjunto de análise completo

		Média LS (EP)			Diferença de	Valor p
	n doentes	Gadopiclenol	Gadobutrol	Diferença	IC de 95%	
Estudo GDX-44-010 (PICTURE)						
Delineamento de margens	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
Grau de intensificação do contraste	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Estudo GDX-44-011 (PROMISE)						
Delineamento de margens	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
Grau de intensificação do contraste	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546
IC: intervalo de confiança ; LS: mínimos quadrados; EP: erro padrão.						

IC: intervalo de confiança ; LS: mínimos quadrados; EP: erro padrão.

Os critérios secundários avaliados incluíram avaliações quantitativas (rácio contraste/ruído, rácio lesão/cérebro (fundo) e percentagem de intensificação da lesão), preferência geral de diagnóstico e impacto na gestão dos doentes.

No Estudo GDX-44-010, o rácio lesão/cérebro e a percentagem de intensificação da lesão foram estatisticamente mais elevados com o gadopiclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC) comparativamente com o gadobutrol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC) para todos os 3 leitores. O rácio contraste/ruído foi significativamente mais elevado em termos estatísticos para 2 leitores. No Estudo GDX-44-011, a percentagem de intensificação da lesão foi significativamente mais elevada com o gadopiclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC) do que com o gadobutrol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC), e não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa em termos do rácio lesão/fundo.

Os parâmetros de visualização das lesões (por exemplo, parâmetros de avaliação co-primários e avaliações quantitativas, tais como o rácio contraste/ruído, o rácio lesão/cérebro (fundo) e a percentagem de intensificação da lesão) foram avaliados em todas as lesões identificadas pelos leitores em ocultação, independentemente do seu tamanho, em mais de 86% dos doentes no estudo do SNC e em mais de 81% dos doentes no estudo do Corpo, que não tinham mais de 3 lesões. Nos restantes doentes com mais de 3 lesões visíveis, foi selecionado um subconjunto das 3 lesões mais representativas para avaliação dos parâmetros co-primários. Por conseguinte, nesses doentes, as lesões adicionais não foram avaliadas. Consequentemente, a capacidade técnica de visualização de lesões para ambos os agentes de contraste não pode ser extrapolada para essas lesões não selecionadas.

A preferência no diagnóstico geral foi avaliada de forma global em pares (leitura de imagens de ambas as IRM, avaliadas lado a lado) por três leitores em ocultação adicionais em cada estudo. Os resultados estão resumidos na Tabela 5 abaixo. No Estudo GDX-44-010, na sua maioria, os leitores expressaram uma preferência por imagens adquiridas com gadopiclenol. No Estudo GDX-44-011, na sua maioria, os leitores não expressaram preferência de diagnóstico entre imagens adquiridas com gadopiclenol e com gadobutrol.

Tabela 5: Resultados sobre a preferência de diagnóstico geral para o Estudo GDX-44-010 (SNC) e Estudo GDX-44-011 (Corpo)

	Leitor	N	Preferência por gadopíclenol	Nenhuma preferência	Preferência por gadobutrol	Valor p*
Estudo GDX-44-010 (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
Estudo GDX-44-011 (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

* Teste de postos sinalizados de Wilcoxon.

Foi relatada uma alteração no plano de tratamento do doente após a administração de gadopíclenol na dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC) em 23,3% e 30,1% dos doentes do Estudo GDX-44-010 e do Estudo GDX-44-011, respetivamente.

A análise por subgrupos no Estudo GDX-44-010 revelou que o plano de tratamento podia ser alterado para 64% dos 22 doentes para os quais o investigador considerava que o diagnóstico não era avaliável (ou não era possível determinar o grau de tumor glial) com base em IRM sem intensificação de contraste, 28% dos 81 doentes com diagnóstico maligno e cerca de 12% dos 111 doentes com diagnóstico não maligno.

No Estudo GDX-44-011, o plano de tratamento poderia ser alterado após IRM com gadopíclenol em 41% dos 22 doentes com diagnóstico não avaliável com base em IRM sem intensificação de contraste, 32% dos 165 doentes com diagnóstico maligno e 14% dos 64 doentes com diagnóstico não maligno.

Foi efetuada uma leitura post-hoc de todas as imagens de ambos os estudos principais para as indicações SNC e Corpo, de forma totalmente oculta, não emparelhada e aleatória. Foi observado um elevado nível de concordância na detetabilidade da lesão entre o gadopíclenol a 0,05 mmol/kg e o gadobutrol a 0,1 mmol/kg ao nível da lesão e do doente. Os resultados estão resumidos na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Concordância na detetabilidade da lesão entre gadopíclenol a 0,05 mmol/kg e gadobutrol a 0,1 mmol/kg

	Correspondência perfeita ao nível da lesão*	Correspondência perfeita ao nível do doente*
Estudo GDX-44-010 (SNC)	88,0% a 89,8%	84,3% a 86,0%
Estudo GDX-44-011 (Corpo) geral	92,3% a 95,5%	81,3% a 85,0%
Cabeça & Pescoço	89,5% a 100%	70,6% a 94,1%
Tórax	88,3% a 93,2%	69,8% a 73,2%
Pélvis	91,7% a 100%	87,5% a 94,6%
Abdómen	94,6% a 95,2%	84,0% a 87,2%
Musculoesquelético	100%	100%

*Intervalo de valores de acordo com o leitor (3 leitores por região)

População pediátrica

Dois estudos (Estudo GDX-44-007 e GDX-44-015) incluíram 80 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos e 36 recém-nascidos e lactentes com idade inferior a 2 anos aos quais foi administrada uma dose única de gadopíclenol (0,1 ml/kg de PC, equivalente a 0,05 mmol/kg de PC). As imagens anteriores e posteriores à intensificação do contraste foram avaliadas para 78 doentes submetidos a IRM do SNC, 34 doentes submetidos a IRM do corpo e 3 doentes submetidos a IRM dos vasos sanguíneos.

A eficácia de diagnóstico foi avaliada e não se verificou diferença entre os grupos etários pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do gadopíclenol (em humanos) é de 100%, uma vez que só é administrado por via intravenosa.

Após uma dose intravenosa de 0,1 a 0,2 ml/kg de PC (equivalente, respetivamente, a 0,05 e 0,1 mmol/kg de PC), a C_{max} foi de 525 ± 70 µg/ml e 992 ± 233 µg/ml, respetivamente.

A C_{max} aumentou 1,1 vezes, 1,1 vezes e 1,4 vezes, e a AUC_{inf} aumentou 1,5 vezes, 2,5 vezes e 8,7 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, após uma dose de 0,2 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC).

Além disso, o aumento da C_{max} e da AUC_{inf} deverá ser semelhante com uma dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC), com base nos resultados das simulações farmacocinéticas da população.

Distribuição

Após administração intravenosa, o gadopíclenol é rapidamente distribuído nos fluidos extracelulares.

Após uma dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC), o volume de distribuição V_d foi de $12,9 \pm 1,7$ l.

A ligação *in vitro* do ^{153}Gd -gadopíclenol às proteínas plasmáticas humanas é insignificante e independente da concentração de gadopíclenol, uma vez que o ^{153}Gd -gadopíclenol liga-se em 0,0-1,8% a proteínas plasmáticas humanas e em 0,0-0,1% a glóbulos vermelhos humanos.

Biotransformação

O gadopíclenol não é metabolizado.

A ausência de metabolismo é confirmada por dados *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos agrupados incubados com ^{153}Gd -gadopíclenol. Após 120 minutos, $\geq 95\%$ do ^{153}Gd -gadopíclenol permaneceu na sua forma inalterada. Os resultados foram semelhantes quando microssomas hepáticos humanos (controlos negativos) foram incubados com ^{153}Gd -gadopíclenol, indicando que o ^{153}Gd -gadopíclenol não é metabolizado.

Eliminação

O gadopíclenol é eliminado rapidamente, de forma inalterada, através dos rins, por filtração glomerular.

Após uma dose de 0,1 a 0,2 ml/kg de PC (equivalente, respetivamente, a 0,05 e 0,1 mmol/kg de PC), a semivida média de eliminação no plasma ($t_{1/2}$) em voluntários saudáveis com uma função renal normal foi de 1,5 e 1,7 horas, respetivamente, e a depuração foi de 100 ± 10 ml/min e 96 ± 12 ml/min, respetivamente. A excreção urinária constitui a principal via de eliminação do gadopíclenol, com aproximadamente 98% da dose excretada na urina após 48 horas, independentemente da dose administrada.

Linearidade/não linearidade

O perfil farmacocinético do gadopíclenol é linear no intervalo de doses estudado (0,05 a 0,6 ml/kg de PC, equivalente a 0,025 a 0,3 mmol/kg de PC), sem diferença entre o sexo masculino e o sexo feminino. A concentração máxima (C_{max}) média e a área sob a curva (AUC_{inf}) aumentaram proporcionalmente à dose.

População pediátrica

Dois estudos de fase 2 (GDX-44-007 e GDX-44-015) incluíram 80 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos (60 da coorte do SNC foram incluídos na análise farmacocinética) e 36 com idade inferior a 2 anos. Todos receberam uma dose única de gadopíclenol de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC).

Os parâmetros individuais previstos a partir do modelo farmacocinético mais recente da população e normalizados pelo PC foram semelhantes entre adultos e crianças. A depuração mediana variou entre 0,08 l/h/kg (no grupo etário de 12-17 anos) e 0,12 l/h/kg (no grupo etário de 3-23 meses). A semivida terminal mediana foi de 1,78 horas para o grupo etário de 12-17 anos, 1,61 horas para o grupo etário de 7-11 anos, 1,75 horas para o grupo etário de 2-6 anos, 1,45 horas para o grupo etário de 3-23 meses e 2,10 horas para o grupo etário de menos de 3 meses.

A farmacocinética do gadopíclenol em crianças é comparável à farmacocinética em adultos.

Compromisso renal e dialisabilidade

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é prolongada em indivíduos com compromisso renal, aumentando com o grau de compromisso renal. Em doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min}$), moderada ($30 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}$) e grave ($15 \leq \text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}$), a $t_{1/2}$ foi de 3,3, 3,8 e 11,7 horas, respetivamente, e a depuração foi de 1,02, 0,62 e 0,17 ml/min/kg, respetivamente.

A C_{max} aumentou 1,1 vezes, 1,1 vezes e 1,4 vezes, e a AUC_{inf} aumentou 1,5 vezes, 2,5 vezes e 8,7 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, após uma dose de 0,2 ml/kg de PC (equivalente a 0,1 mmol/kg de PC).

Além disso, o aumento da C_{max} e da AUC_{inf} deverá ser semelhante com uma dose de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC), com base nos resultados das simulações farmacocinéticas da população.

A excreção urinária é retardada com a progressão do grau de compromisso renal. Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, mais de 90% da dose administrada foi recuperada na urina no prazo de 48 horas. Em doentes com função renal gravemente comprometida, cerca de 84% da dose administrada foi recuperada na urina no prazo de 5 dias.

Em doentes com doença renal em fase terminal (DRFT), a hemodiálise ao longo de 4 horas removeu eficazmente o gadopíclenol do plasma, sendo a percentagem de diminuição das concentrações sanguíneas de 95% a 98% no final da primeira sessão de hemodiálise.

Peso

O efeito do peso foi investigado com simulações farmacocinéticas populacionais de doentes com um PC variando entre 40 kg e 150 kg que receberam uma dose de gadopíclenol de 0,1 ml/kg de PC (equivalente a 0,05 mmol/kg de PC). Os rácios de AUC_{inf} medianas do gadopíclenol entre um indivíduo saudável típico de 70 kg e indivíduos pesando 40 kg e 150 kg foram de 0,86 e 2,06, respetivamente. Os rácios de concentrações plasmáticas 10, 20 e 30 minutos após a administração entre um indivíduo saudável típico de 70 kg e indivíduos pesando 40 kg e 150 kg variaram entre 0,93 e 1,26.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os estudos de toxicidade em animais juvenis não revelaram quaisquer descobertas relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Tetraxetano

Trometamol

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Para os frascos para injetáveis

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura máxima de 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento do medicamento após abertura são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a abertura tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

Seringas pré-cheias

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro tipo I) com rolha de elastómero, numa apresentação de 1 unidade.

7,5 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro tipo I) com rolha de elastómero, em apresentações de 1 ou 25 unidades.

10 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro tipo I) com rolha de elastómero, em apresentações de 1 ou 25 unidades.

15 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 20 ml (vidro tipo I) com rolha de elastómero, em apresentações de 1 ou 25 unidades.

30 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 50 ml (vidro tipo I) com rolha de elastómero, numa apresentação de 1 unidade.

50 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 50 ml (vidro tipo I) com rolha de elastômero, numa apresentação de 1 unidade.

100 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de 100 ml (vidro tipo I) com rolha de elastômero, numa apresentação de 1 unidade.

7,5 ml, 10 ml ou 15 ml de solução injetável numa seringa pré-cheia de plástico (polipropileno) de 15 ml, graduada a cada 0,5 ml, sem agulha, com êmbolo em elastômero (bromobutilo) e equipada com uma tampa da ponta em elastômero (bromobutilo). Apresentação de 1 unidade ou uma embalagem múltipla contendo 10 (10 embalagens de 1 unidade) de seringas pré-cheias.

7,5 ml, 10 ml ou 15 ml de solução injetável numa seringa pré-cheia de plástico (polipropileno) de 15 ml, graduada a cada 0,5 ml, com êmbolo em elastômero (bromobutilo) e equipada com uma tampa da ponta em elastômero (bromobutilo), com conjunto de administração para injeção manual (uma linha de extensão e um cateter) em apresentação de 1 unidade.

7,5 ml, 10 ml ou 15 ml de solução injetável numa seringa pré-cheia de plástico (polipropileno) de 15 ml, graduada a cada 0,5 ml, com êmbolo em elastômero (bromobutilo) e equipada com uma tampa na ponta de elastômero (bromobutilo), com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (uma linha de extensão, um cateter e uma seringa de plástico vazia de 60 ml), em apresentação de 1 unidade.

7,5 ml, 10 ml ou 15 ml de solução injetável numa seringa pré-cheia de plástico (polipropileno) de 15 ml, graduada a cada 0,5 ml, com êmbolo de elastômero (bromobutilo) e equipada com uma tampa na ponta de elastômero (bromobutilo), com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (uma linha de extensão, um cateter e uma seringa de plástico vazia de 115 ml), em apresentação de 1 unidade.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar se a embalagem se apresentar aberta ou danificada.

A solução para injeção deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada.

Soluções com sinais visíveis de deterioração (tais como partículas na solução, fissuras no frasco) não devem ser utilizadas.

Antes e durante a utilização do produto, seguir as regras de segurança, higiene e assepsia.

Para os frascos para injetáveis:

A rolha do frasco para injetável deve ser perfurada apenas uma vez.

Para seringas pré-cheias:

Não utilizar a seringa pré-cheia se existirem sinais de fuga.

A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma única utilização. Não tentar reutilizar mesmo após limpeza, nem esterilizar a seringa pré-cheia de uso único.

Aparafusar a haste de pressão no êmbolo da seringa. É importante rodar e empurrar a haste de pressão mais ½ volta, para que o êmbolo possa rodar livremente.

Antes de utilizar a seringa pré-cheia, remover a tampa da ponta, girando-a.

As ligações são compatíveis com Luer 6%.

Todas as conexões Luer devem ser cuidadosamente apertadas à mão, sem apertar excessivamente, de modo a garantir a sua segurança e evitar danos no dispositivo.

Antes de ligar ao doente, irrigar completamente a linha intravenosa e verificar a ausência de ar: manter a seringa ereta e empurrar o êmbolo para a frente, até todo o ar ser expelido e o fluido aparecer na ponta da agulha ou a tubagem estar cheia.

A precisão do volume da dose foi verificada e está em conformidade com a norma ISO 7886-1.

A precisão da dose fornecida com seringas de 15 ml, graduadas a cada 0,5 ml, depende do volume injetado. Para um intervalo de volumes de 5 a 15 ml, pode variar até $\pm 0,6$ ml.

Quando utilizado com um injetor automático, seguir as instruções de utilização do injetor.

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado no final do exame.

O rótulo destacável dos frascos para injetáveis/seringas pré-cheias deve ser afixado na ficha do doente para permitir um registo exato do agente de contraste contendo gadolínio utilizado. A dose administrada também deve ser registada. Se forem utilizados registos de doentes em formato eletrónico, o nome do produto, o número de lote e a dose devem ser introduzidos no registo do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1772/001-025

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07/12/2023

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Texto para a caixa de cartão (acondicionamento secundário) dos frascos para injetáveis de 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml e 100 ml para todas as apresentações.

O rótulo do acondicionamento secundário contém uma caixa azul.

Texto para o rótulo interno (acondicionamento primário) dos frascos para injetáveis de 15 ml, 30 ml, 50 ml e 100 ml.

Nenhuma caixa azul está incluída no rótulo do acondicionamento primário.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elucirem 0,5mmol/ml solução injetável
gadopiclenol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 485,1 mg de gadopiclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopiclenol e 78,6 mg de gadolínio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: tetraxetano, trometamol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

No acondicionamento secundário:

Embalagem unidose:

1 frasco para injetáveis de 3 ml
1 frasco para injetáveis de 7,5 ml
1 frasco para injetáveis de 10 ml
1 frasco para injetáveis de 15 ml
1 frasco para injetáveis de 30 ml
1 frasco para injetáveis de 50 ml
1 frasco para injetáveis de 100 ml

Outras embalagens:

25 frascos para injetáveis de 7,5 ml
25 frascos para injetáveis de 10 ml
25 frascos para injetáveis de 15 ml

No rótulo do acondicionamento primário:

15 ml
30 ml
50 ml
100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não aplicável.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não aplicável.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Não aplicável.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1772/001 1 frasco para injetáveis de 3 ml
EU/1/23/1772/002 1 frasco para injetáveis de 7.5 ml
EU/1/23/1772/003 25 frascos para injetáveis de 7.5 ml
EU/1/23/1772/004 1 frasco para injetáveis de 10 ml
EU/1/23/1772/005 25 frascos para injetáveis de 10 ml
EU/1/23/1772/006 1 frasco para injetáveis de 15 ml

EU/1/23/1772/007 25 frascos para injetáveis de 15 ml
EU/1/23/1772/008 1 frasco para injetáveis de 30 ml
EU/1/23/1772/009 1 frasco para injetáveis de 50 ml
EU/1/23/1772/010 1 frasco para injetáveis de 100 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
Texto para o rótulo interno (acondicionamento primário) de frascos para injetáveis de 3 ml, 7,5 ml e 10 ml.

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Elucirem 0,5 mmol/ml injeção
gadopiclenol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não aplicável.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml
7,5 ml
10 ml

6. OUTROS

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Texto para a caixa de cartão (acondicionamento secundário) de seringas pré-cheias de 7,5 ml, 10 ml e 15 ml para embalagem unidose e embalagem múltipla.

O rótulo exterior contém uma caixa azul.

Texto para o rótulo interior (acondicionamento primário) de seringa pré-cheia de 15 ml.

Nenhuma caixa azul está incluída no rótulo interior.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elucirem 0,5mmol/ml solução para injeção
gadopiclenol

2. COMPOSIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 485,1 mg de gadopiclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopiclenol e 78,6 mg de gadolínio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: tetraxetano, trometamol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. CONTEÚDOS E FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Na embalagem do acondicionamento secundário:

Embalagem unidose:

1 seringa pré-cheia de 7,5 ml

1 seringa pré-cheia de 10 ml

1 seringa pré-cheia de 15 ml

1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injeção manual (linha de extensão + cateter)

1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injeção manual (linha de extensão + cateter)

1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injeção manual (linha de extensão + cateter)

1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 60 ml)

1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 60 ml)

1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 60 ml)

1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 115 ml)

1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 115 ml)

1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (linha de extensão + cateter + seringa vazia de 115 ml)

Embalagem múltipla:

10 seringas pré-cheias de 7,5 ml

10 seringas pré-cheias de 10 ml

10 seringas pré-cheias de 15 ml

No rótulo interior:

15 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS
--

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

Não aplicável.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL.
--

Não aplicável.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1772/011 1 seringa pré-cheia de 7.5 ml
EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) seringas pré-cheias de 7.5 ml (Embalagem múltipla)
EU/1/23/1772/013 1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injeção manual (1 linha de extensão + 1 cateter)
EU/1/23/1772/014 1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 60 ml)
EU/1/23/1772/015 1 seringa pré-cheia de 7,5 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 115 ml)
EU/1/23/1772/016 1 seringa pré-cheia de 10 mL
EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) seringas pré-cheias de 10 ml (Embalagem múltipla)
EU/1/23/1772/018 1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injeção manual (1 linha de extensão + 1 cateter)
EU/1/23/1772/019 1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 60 ml)
EU/1/23/1772/020 1 seringa pré-cheia de 10 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 115 ml)
EU/1/23/1772/021 seringa pré-cheia de 15 ml
EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) seringas pré-cheias de 15 ml (Embalagem múltipla)
EU/1/23/1772/023 1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injeção manual (1 linha de extensão + 1 cateter)
EU/1/23/1772/024 1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 60 ml)
EU/1/23/1772/025 1 seringa pré-cheia de 15 ml com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (1 linha de extensão + 1 cateter + 1 seringa de 115 ml)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

Não aplicável.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO Texto para o rótulo interior (acondicionamento primário) de seringas pré-cheias de 7,5 ml e 10 ml.

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Elucirem 0,5 mmol/ml injeção
gadopiclenol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não aplicável.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

7,5 ml
10 ml

6. OUTROS

Não aplicável.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Elucirem 0,5 mmol/ml solução para injeção gadopiclenol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, radiologista ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, radiologista ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Elucirem e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Elucirem
3. Como lhe será administrado Elucirem
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Elucirem
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Elucirem e para que é utilizado

Elucirem é um agente de contraste que intensifica o contraste das imagens obtidas durante exames de ressonância magnética (IRM). Elucirem contém a substância ativa gadopiclenol.

Melhora a visualização e delineamento de estruturas anormais ou lesões de certas partes do corpo, e ajuda na diferenciação entre tecido saudável e tecido doente.

É utilizado em adultos e crianças desde o nascimento.

É administrado sob a forma de uma injeção na veia. Este medicamento é apenas para utilização em diagnóstico e será administrado apenas por profissionais de saúde com experiência no campo da prática da ressonância magnética clínica.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Elucirem

Elucirem não lhe pode ser administrado

- se tem alergia ao gadopiclenol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico, radiologista ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Elucirem:

- se teve uma reação anterior a qualquer agente de contraste;
- se tem asma;
- se tem um historial de alergia (como febre dos fenos, urticária);
- se os seus rins não funcionam adequadamente;
- se teve convulsões (ataques) ou está a receber tratamento para a epilepsia;
- se sofre de uma doença que afeta o coração ou os vasos sanguíneos.

Em todos estes casos, o seu médico decidirá se o exame pretendido é ou não possível. Se lhe for administrado Elucirem, o seu médico ou radiologista adotará as precauções necessárias, e a administração de Elucirem será cuidadosamente monitorizada.

O seu médico ou radiologista pode decidir efetuar uma análise ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem, antes de tomar a decisão de utilizar Elucirem, sobretudo se tiver uma idade igual ou superior a 65 anos.

Crianças

Uma vez que a função dos rins é imatura nos bebés até às 4 semanas de idade e nas crianças até 1 ano de idade, Elucirem só será utilizado nestes doentes após cuidadosa consideração pelo médico.

Outros medicamentos e Elucirem

Informe o seu médico, radiologista ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico, radiologista ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, medicamentos para problemas cardíacos ou de tensão arterial, como agentes betabloqueadores, substâncias vasoativas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas do recetor da angiotensina II.

Gravidez e amamentação

Gravidez

O gadopíclenol pode atravessar a placenta. Não se sabe se afeta o bebé.

Deve informar o seu médico ou radiologista se pensa que está ou possa vir a estar grávida, dado que Elucirem só deve ser utilizado durante a gravidez se absolutamente necessário.

Amamentação

Informe o seu médico ou radiologista se está a amamentar ou se está prestes a começar a amamentar.

O seu médico informá-la-á se deve continuar a amamentar ou se deve interromper a amamentação por um período de 24 horas depois de lhe ser administrado Elucirem.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Elucirem não tem efeito ou é negligenciável sobre a capacidade de conduzir e usar máquinas. No entanto, em caso de indisposição após o exame, não deve conduzir nem utilizar máquinas.

Elucirem contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis de 15 ml, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

3. Como lhe será administrado o Elucirem

Elucirem ser-lhe-á injetado numa veia, utilizando uma pequena agulha, por um profissional de saúde especializado.

Pode ser administrado manualmente ou através de um injetor automático.

O seu médico ou radiologista irá determinar a dose que irá receber e supervisionar a injeção.

A dose habitual de 0,1 ml/kg de peso corporal é a mesma em adultos e crianças.

Nas crianças, o seu médico ou radiologista utilizará Elucirem em frascos para injetáveis com uma seringa de uso único, para poder ter uma melhor precisão do volume injetado.

Após a injeção, será mantido sob supervisão durante, pelo menos, 30 minutos. Esta é a altura em que a maioria das reações indesejáveis (tais como reações alérgicas) podem ocorrer. No entanto, em casos raros, as reações podem ocorrer após horas ou dias.

Utilização em doentes com problemas renais graves

A utilização de Elucirem não é recomendada em doentes com problemas renais graves. Contudo, se a utilização for necessária, deve receber apenas uma dose de Elucirem durante um exame, e não deverá receber uma segunda injeção durante, pelo menos, 7 dias.

Utilização em crianças

Uma vez que a função dos rins é imatura nos bebés até às 4 semanas de idade e nas crianças até 1 ano de idade, Elucirem só será utilizado nestes doentes após cuidadosa consideração pelo médico. As crianças devem receber apenas uma dose de Elucirem durante um exame e não deverão receber uma segunda injeção durante, pelo menos, 7 dias.

Utilização em idosos

Não é necessário ajustar a dose se tiver idade igual ou superior a 65 anos, mas é possível que tenha que fazer análises ao sangue para verificar se os rins estão a funcionar bem.

Se receber mais Elucirem do que deveria

É altamente improvável que receba uma sobredosagem de Elucirem, uma vez que o medicamento lhe será administrado por um profissional de saúde com formação. No entanto, se tal acontecer, Elucirem pode ser removido do corpo através de hemodiálise (limpeza do sangue).

Caso ainda tenha dúvidas quanto à utilização deste medicamento, fale com o seu médico, radiologista ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Após a administração de Elucirem, será mantido sob observação. A maioria dos efeitos indesejáveis ocorre em minutos. Existe um pequeno risco de poder desenvolver uma reação alérgica ao medicamento. Estes efeitos podem ocorrer imediatamente até sete dias após a injeção. Tais reações podem ser graves e resultar em choque anafilático (caso de uma reação alérgica que pode colocar a sua vida em perigo).

Informe imediatamente o seu médico, radiologista ou profissional de saúde se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis, pois podem ser os primeiros sinais de um choque:

- inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta
- sensação de atordoamento (tensão arterial baixa),
- dificuldades respiratórias
- erupção cutânea
- tosse, espirros ou corrimento nasal

Os efeitos indesejáveis possíveis que foram observados durante os ensaios clínicos com Elucirem são listados abaixo de acordo com a respetiva probabilidade:

Frequência	Efeitos indesejáveis possíveis
Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)	Reação no local de injeção* Dor de cabeça

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)	Reação alérgica** Diarreia Náuseas (sensação de enjoo) Fadiga (cansaço) Dor abdominal Sabor invulgar na boca Sensação de calor Vômitos (má disposição)
---	---

*A reação no local de injeção inclui: dor, inchaço, sensação de frio, sensação de calor, nódos negros ou vermelhidão.

**As reações alérgicas podem incluir: inflamação da pele, vermelhidão da pele, dificuldades respiratórias, problemas de voz, aperto da garganta, irritação da garganta, sensação anormal na boca, vermelhidão transitória do rosto (reações precoces) e olhos inchados, inchaço, erupção da pele e comichão (reações tardias).

Foram relatados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) (que causa endurecimento da pele e pode afetar também os tecidos moles e órgãos internos) com outro agente de contraste contendo gadolínio, contudo não foi relatado nenhum caso de FSN com Elucirem durante os ensaios clínicos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Elucirem

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis ou da seringa pré-cheia e da embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento é uma solução transparente, sem cor ou amarela pálido.

Não utilize este medicamento se a solução não for transparente ou se contiver partículas visíveis.

Frascos para injetáveis: este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada durante 24 horas a uma temperatura máxima de 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a sua abertura.

Seringas pré-cheias: Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Elucirem

- A substância ativa é o gadopíclenol. Cada ml de solução contém 485,1 mg de gadopíclenol (equivalente a 0,5 mmol de gadopíclenol e a 78,6 mg de gadolínio).
- Os outros componentes são tetraxetano, trometamol, ácido clorídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Elucirem e conteúdo da embalagem

É uma solução injetável transparente, sem cor ou amarelo pálido.

Está disponível em embalagens, incluindo:

- 1 frasco para injetáveis contendo 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 ou 100 ml de solução injetável.
- 25 frascos para injetáveis contendo 7,5, 10 ou 15 ml de solução injetável.
- 1 ou 10 (10 x 1) seringas pré-cheias contendo 7,5, 10 ou 15 ml de solução injetável.
- 1 seringa pré-cheia contendo 7,5, 10 ou 15 ml de solução injetável com conjunto de administração para injeção manual (uma linha de extensão e um cateter).
- 1 seringa pré-cheia contendo 7,5, 10 ou 15 ml de solução injetável com conjunto de administração para injetor Optistar Elite (uma linha de extensão, um cateter e uma seringa de plástico vazia de 60 ml).
- 1 seringa pré-cheia contendo 7,5, 10 ou 15 ml de solução injetável com conjunto de administração para injetor Medrad Spectris Solaris EP (uma linha de extensão, um cateter e uma seringa de plástico vazia de 115 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

sa Guerbet nv
Tél/Tel: +32 2 726 21 10

България

Guerbet
Тел.: +33 1 45 91 50 00

Česká republika

Diagnostic Pharmaceuticals a.s.
Tel: +420 241 431 122

Danmark

Vingmed A/S
Tlf.: +45 45 82 33 66

Lietuva

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Luxembourg/Luxemburg

sa Guerbet nv
Tél/Tel: +32 2 726 21 10

Magyarország

Astromedic Kft
Tel.: +36-30-9444921

Malta

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Deutschland

Guerbet GmbH
Tel: +49 6196 76 20

Eesti

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Ελλάδα

Syn Innovation Lab A.E.
Τηλ.: +30 216 9390105/177

España

Laboratorios Farmacéuticos Guerbet S.A.
Tel: +34 915 04 50 00

France

Guerbet France
Tél: +33 1 45 91 50 00

Hrvatska

Pharmacol d.o.o.
Tel: +385 1 4852 947

Ireland

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Ísland

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Italia

Guerbet S.p.A
Tel: +39 297 168 200

Κύπρος

Guerbet
Τηλ: +33 1 45 91 50 00

Latvija

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Nederland

Guerbet Nederland B.V.
Tel: +31 183 633 688

Norge

Guerbet
Tlf: +33 1 45 91 50 00

Österreich

Guerbet Ges.m.b.H.
Tel: +43 1 710 62 06

Polska

Guerbet Poland Sp. z o.o
Tel.: +48 22 668 41 10

Portugal

Martins & Fernandes S.A
Tel: +351 21 75 73 215

România

ThreePharm SRL
Tel: +4 0265 268 670

Slovenija

Pharmacol d.o.o.
Tel: +385 1 4852 947

Slovenská republika

Guerbet
Tel: +33 1 45 91 50 00

Suomi/Finland

Grex Medical Oy
+358 50 3600 082

Sverige

Vingmed AB
Tel: +46 8 583 593 00

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para detalhes sobre como utilizar o medicamento, consultar a secção 6.6 "Precauções especiais de eliminação e manuseamento" do Resumo das Características do Medicamento deste medicamento.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO DURANTE UM ANO APRESENTADO PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.