

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 485,1 mg gadopiklenol (motsvarande 0,5 mmol gadopiklenol och 78,6 mg gadolinium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till ljusgul lösning

Medel osmolalitet vid 37 °C	850 mOsm/kg H ₂ O
pH	7,0–7,8
Viskositet vid 20 °C	12,5 mPa s
Viskositet vid 37 °C	7,7 mPa s

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Elucirem är avsett för vuxna och barn i åldern två år och äldre, för kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRI), för att förbättra upptäckt och visualisering av patologier med störningar av blod-hjärnbarriären (BBB) och/eller onormal vaskularitet i:

- hjärnan, ryggraden och tillhörande vävnader i det centrala nervsystemet (CNS);
- lever, njure, bukspottkörtel, bröst, lunga, prostata och det muskuloskeletala systemet.

Ska endast användas när diagnostisk information som är väsentlig men inte kan erhållas med oförstärkt MRI.

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel bör endast administreras av sjukvårdspersonal med teknisk expertis i att utföra gadoliniumförstärkt MRI.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Elucirem är 0,1 ml/kg kroppsvikt (BW) (motsvarande 0,05 mmol/kg BW), för att ge diagnostiskt adekvat kontrast för alla indikationer.

Dosen ska beräknas baserat på patientens kroppsvikt och bör inte överstiga den rekommenderade dos per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Tabell 1 nedan anger volymen som ska administreras enligt kroppsvikt.

Tabell 1: Volym av Elucirem som ska administreras per kroppsvikt

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

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig. Försiktighet ska iaktas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter oavsett grad av nedsatt njurfunktion. Gadopiklenol bör endast administreras till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, efter noggrann bedömning av nytta kontra risk, och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås genom icke-kontrastförstärkt MRI (se avsnitt 4.4). Om det är nödvändigt att använda gadopiklenol bör dosen inte överstiga 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt). Mer än en dos ska inte användas under en undersökning. På grund av brist på information avseende upprepad administrering, bör injektioner med gadopiklenol inte upprepas, om intervallet mellan injektionerna inte är minst sju dagar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas, särskilt under en perioperativ levertransplantationsperiod (se "nedsatt njurfunktion" ovan).

Pediatrisk population (två år och äldre)

Den rekommenderade och maximala dosen av Elucirem är 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) för alla indikationer. Mer än en dos ska inte användas under en undersökning.

Säkerhet och effekt för Elucirem för barn under två år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Läkemedlet är endast avsedd för intravenös administrering.

Den rekommenderade dosen administreras intravenöst som en bolusinjektion med ungefär 2 ml/sek, följt av en spolning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionslösning via manuell injektion eller kontrastmedels-injektor.

Intravaskulär administrering av kontrastmedel bör, om möjligt, ske då patienten ligger ner. Eftersom de flesta biverkningarna inträffar inom några minuter efter administrering, bör patienten hållas under observation under och efter administrering i minst en halvtimme (se avsnitt 4.4).

Instruktioner gällande läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Pediatrisk population

För barn ska Elucirem användas i injektionsflaskor med en engångsspruta, med en volym som är anpassad till den mängd som ska injiceras. Detta för bättre precision av den injicerade volymen.

Bildförvärv

Kontrastförstärkt MRI kan påbörjas efter injektionen beroende på vilka pulssekvenser som används samt protokollet för undersökningen. Optimal signalförstärkning ses i allmänhet under artärfasen och inom en period av cirka 15 minuter efter injektion. Longitudinella relaxationstids (T1)- riktade sekvenser är särskilt lämpliga för kontrastförstärkta undersökningar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Gadopiklenol får inte användas intratekalt. Allvarliga, livshotande och dödliga fall, främst med neurologiska reaktioner (t.ex. koma, encefalopati, krampanfall), har rapporterats vid intratekal användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel.

Sedvanliga försiktighetsåtgärder vid MRI-undersökningar bör vidtas, såsom uteslutning av patienter med pacemaker, ferromagnetiska kärklämmor, infusionspumpar, nervstimulatorer, koklearimplantat eller misstänkta metalliska intrakorporeala främmande kroppar, i synnerhet i ögat.

MRI-bilder som producerats med detta läkemedel bör endast analyseras och tolkas av sjukvårdspersonal som är utbildad i tolkning av gadoliniumförstärkt MRI.

Det finns inga eller begränsade kliniska data som undersöker gadopiklenols prestanda för CNS-avbildning hos patienter med inflammatoriska eller autoimmuna sjukdomar, infektionssjukdomar, demyeliniserande störningar (såsom multipel skleros), akut eller kroniska infarkter eller patienter med intramedullära ryggradsskador.

Det finns heller inga eller begränsade kliniska data som undersöker gadopiklenols prestanda för kroppsavbildning hos patienter med inflammatoriska, infektions- och autoimmuna tillstånd, inklusive akut/kronisk pankreatit, inflammatorisk tarmsjukdom, inflammatoriska sjukdomar i huvud- och hals och endometrios.

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

- I likhet med andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel kan överkänslighetsreaktioner förekomma, inklusive livshotande sådana. Överkänslighetsreaktioner kan vara antingen allergiska (beskrivs som anafylaktiska reaktioner om allvarliga) eller icke-allergiska. De kan vara antingen omedelbara (mindre än 60 minuter), eller fördröjda (upp till sju dagar). Anafylaktiska reaktioner inträffar omedelbart och kan vara dödliga. De är oberoende av dosen, och kan förekomma även efter den första dosen av produkten, och är ofta oförutsägbara.

- Under undersökningen är tillsyn av en läkare nödvändig. Om överkänslighetsreaktioner uppträder, måste administreringen av kontrastmedlet omedelbart avbrytas och - vid behov - specifik behandling inledas. En venös infart bör därför bibehållas under hela undersökningen. För att möjliggöra omedelbara akuta motåtgärder ska lämpliga läkemedel (t.ex. adrenalin och antihistaminer), en endotrakealtub och respirator finnas till hands.
- Risken för överkänslighetsreaktion kan vara högre hos patienter som tidigare reagerat på kontrastmedel som innehåller gadolinium, eller tidigare haft bronkialastma eller allergi.

Nedsatt njurfunktion och nefrogen systemisk fibros (NSF)

Före administrering av gadoterinsyra, rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Det har förekommit rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) i samband med användning av vissa kontrastmedel som innehåller gadolinium hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt stor risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Eftersom det finns en möjlighet att NSF kan uppstå vid användning av gadopiklenol, bör det endast administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa levertransplantationsperioden efter noggrann utvärdering av nytta kontra risk och om den diagnostiska informationen är väsentlig och inte tillgänglig med ett icke-kontrastförstärkt MRI.

Hemodialys kort efter administrering av gadoterinsyra kan vara användbar vid avlägsnande av gadoterinsyra från kroppen. Det finns inga belägg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

Äldre

Eftersom renalt clearance av gadopiklenol kan vara nedsatt hos äldre, är det särskilt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas vid administrering till äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Anfall

Liksom med andra kontrastmedel med gadolinium är särskilda försiktighetsmått nödvändiga hos patienter med en låg tröskel för krampanfall. All utrustning och läkemedel som krävs för att motverka eventuella krampanfall som kan inträffa måste göras i ordning i förväg.

Extravasering

Försiktighet under administrering är nödvändig för att undvika eventuell extravasering. Vid extravasering måste injektionen avbrytas omedelbart. Vid lokala reaktioner bör utvärdering och behandling utföras vid behov.

Kardiovaskulär sjukdom

Hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom ska gadopiklenol endast administreras efter noggrann utvärdering av nytta kontra risk eftersom inga data finns tillgängliga än så länge.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 15 ml och är därmed i princip ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig medicinering som ska beaktas

Betablockerare, vasoaktiva substanser, angiotensin omvandlande enzyminhämmare och angiotensin II-receptorantagonister minskar effekten av de kardiovaskulära kompensationsmekanismerna vid blodtrycksrubbnings. Läkaren måste få information före injektion av gadopiklenol om samtidigt intag av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter om användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel inklusive gadopiklenol hos gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan passera placenta. Det är okänt om exponering för gadolinium är förknippad med skadliga effekter hos fostret. Djurstudier visade liten placentaöverföring och inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Elucirem ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver användning av gadopiklenol.

Amning

Gadolinium kontrastmedel utsöndras till bröstmjölken i mycket liten mängd. Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarnet på grund av den lilla mängd som utsöndras till mjölken och med en låg absorption av tarmen. Om amningen ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av Elucirem bör beslutas av läkaren i samråd med den ammande mamman.

Fertilitet

Djurstudier indikerar inte nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Elucirem har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var smärta på injektionsstället, huvudvärk, illamående, kyla på injektionsstället, trötthet och diarré.

Tabellista över biverkningar

Tabell 2 nedan visar biverkningar baserade på kliniska prövningar, inklusive 1 047 försökspersoner som exponerats för gadopiklenol från 0,05 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,025 mmol/kg kroppsvikt) till 0,6 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,3 mmol/kg kroppsvikt).

Biverkningarna är listade i tabellen nedan efter systemorganklass (SOC) och frekvens med följande riktlinjer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 2: Rapporterade biverkningar efter administrering av gadopiklenol

Systemorganklass	Frekvens	
	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet	-	Överkänslighet*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dysgeusi
Magtarmkanalen	-	Diarré, illamående buksmärtor, kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Reaktion vid injektionsstället**	Utmattning, värmekänsla

* Inklusive omedelbara (allergisk dermatit, erytem, dyspné, dysfoni, trånghets känsla i halsen, halsirritation, oral parestesi och rodnad) och fördröjda (periorbitalt ödem, svullnad, utslag och klåda) reaktioner.

** Reaktion på injektionsstället inkluderar följande termer: smärta på injektionsstället, ödem på injektionsstället, kyla på injektionsstället, värme på injektionsstället, hematom på injektionsstället och erytem på injektionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Omedelbara reaktioner inkluderar en eller flera effekter, som kan uppträda samtidigt eller efter varandra, oftast reaktioner i eller på huden, andningsvägarna och/eller kardiovaskulära reaktioner. Varje tecken kan vara en varning om en annalkande chock men leder mycket sällan till döden.

Nefrogen systemisk fibros (NSF)

Enstaka fall av NSF har rapporterats med andra kontrastmedel som innehåller gadolinium (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population (två år och äldre)

Totalt 80 pediatrika patienter i åldrarna två år och uppåt ingick i den kliniska prövningen. Jämfört med vuxna visade säkerhetsprofilen för gadopiklenol i denna population inga specifika säkerhetsproblem.

Totalt 31 behandlingsrelaterade biverkningar (Treatment Emergent Adverse Events – TEAE) inträffade under och/eller efter administrering av gadopiklenol för 14 patienter (17,5 %). Tolv behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades i CNS-kohorten och två i huvudkohorten.

Bland dessa behandlingsrelaterade biverkningar ansågs en händelse hos en patient (1,25 %) från CNS-kohorten vara kopplad till gadopiklenol.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdosing

Den maximala dagliga enkeldos som testats på människor var 0,6 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,3 mmol/kg kroppsvikt), vilket motsvarar sex gånger den rekommenderade dosen.

Inga tecken på förgiftning från en överdos har hittills rapporterats.

Gadoterinsyra kan avlägsnas genom hemodialys. Det finns dock inga belägg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: paramagnetiska kontrastmedel, ATC-kod: V08CA12.

Gadopiklenol är ett paramagnetiskt medel för magnetisk resonanstomografi (MRI).

Verkningsmekanism

Den kontrasthöjande effekten förmedlas av gadopiklenol, som är ett makrocycliskt icke-joniskt komplex av gadolinium, den aktiva delen som ökar avslappningshastigheten för vattenprotoner i dess närhet i kroppen, vilket leder till en ökning av signalintensiteten (ljusstyrkan) i vävnaderna.

I ett magnetfält (patient i en det här-apparat), förkortar gadopiklenol T_1 och T_2 avslappningstider i riktade vävnader. I vilken utsträckning ett kontrastmedel kan påverka avslappningshastigheten för vävnadsvatten ($1/T_1$ eller $1/T_2$) kallas relaxivitet (r_1 eller r_2).

Gadopiklenol uppvisar en hög relaxivitet i vatten (se tabell 3) på grund av sin kemiska struktur, eftersom det kan utbyta två vattenmolekyler som är kopplade till gadoliniumet för att fullborda dess koordinationsnummer, förutom de fyra kväveatomerna och de tre syreatomerna i gadopiklenolkelatets karboxylat funktioner. Detta förklarar att gadopiklenol, som ges som halv gadoliniumdos jämfört med andra icke-specifika kontrastmedel som innehåller gadolinium, kan ge samma kontrastförbättring.

Tabell 3: Relaxivitet vid 37 °C för gadopiklenol

Magnetfält	r_1 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)			r_2 (mmol ⁻¹ .ls ⁻¹)		
	0,47 T	1,5 T	3 T	0,47 T	1,5 T	3 T
Relaxivitet i vatten	12,5	12,2	11,3	14,6	15,0	13,5
Relaxivitet i biologiskt medium	13,2	12,8	11,6	15,1	15,1	14,7

Klinisk effekt och säkerhet

Två centrala studier innefattade vuxna patienter som genomgick MRI med gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) och MRI med gadobutrol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg kroppsvikt). En studie (studie 1; BILD) innefattade 256 patienter med kända eller mycket misstänkta CNS-lesioner med fokalområden med störd BBB (t.ex. primära och sekundära tumörer). Huvuddelen av patienterna (72 %) hade hjärntumörer, 20 % hade hjärn- eller ryggmetastaser och 8 % hade andra patologier.

Den andra studien (studie 2; PROMISE) inbegrep 304 patienter med kända eller misstänkta abnormiteter eller lesioner i andra kroppsdelar (8 % i huvud och hals, 28 % i bröstorg, 35 % i buk, 22 % i bäcken och 7 % i muskuloskeletala systemet), båda baserat på resultat från ett tidigare avbildningsförfarande som CT eller MRI. De vanligaste patologierna var brösttumörer (23 %) och levertumörer (21 %).

Det primära effektmåttet var utvärderingen av lesionsvisualisering, baserat på tre bikriterier (gränsvärdsgränsning, intern morfologi och grad av kontrastförbättring) av tre oberoende bedömare utan kännedom och , med hjälp av en fyrapunktsskala. Medelvärdet av poängen för vart och ett av de tre samkriterierna för visualisering av lesioner beräknades som summan av poängen för upp till tre av de mest representativa lesionerna, dividerat med antalet lesioner.

Båda studierna visade:

- Överlägsenhet för kombinerad oförstärkt/kontrastförstärkt MRI (ihopkopplad) med gadopiklenol över oförbättrad MRI (Pre) för alla tre lesionsvisualiseringskriterier ($p < 0,0001$ för alla tre läsare, parade t-tester på matchande lesioner).
- Icke-underlägsenhet för gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) jämfört med gadobutrol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg kroppsvikt) ($p < 0,0001$ för alla tre läsarna, parat t- tester på matchande lesioner).

Den sammanslagna analysen av det primära resultatet över de tre läsarna och för varje lesions visualiserings kriterium visade också non-inferiority av gadopiklenol vid 0,05 mmol/kg till gadobutrol vid 0,1 mmol/kg i båda studierna, såsom tabell 4 nedan visar.

Tabell 4: Lesionsvisualisering – Off-Site-avläsningar – Fullständig analysuppsättning

	n patienter	LS medelvärde (SE)			95 % KI-skillnad	p-värde
		Gadopiklenol	Gadobutrol	Skillnad		
Studie 1 (BILD)						
Avgränsning	239	3,83 (0,02)	3,82 (0,02)	0,01 (0,02)	[-0,02; 0,05]	0,5025
Intern morfologi	239	3,83 (0,02)	3,81 (0,02)	0,02 (0,02)	[-0,01; 0,05]	0,2006
Grad av kontrastförbättring	239	3,73 (0,03)	3,68 (0,03)	0,05 (0,02)	[0,01; 0,09]	0,0172
Studie 2 (LOFTE)						
Avgränsning	273	3,60 (0,03)	3,60 (0,03)	-0,00 (0,02)	[-0,05; 0,04]	0,8987
Intern morfologi	273	3,75 (0,02)	3,76 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,05; 0,03]	0,6822
Grad av kontrastförbättring	273	3,30 (0,04)	3,29 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,05; 0,07]	0,8546
KI: konfidensintervall; MK: minsta kvadrat; SF: standardfel.						

KI: konfidensintervall; MK: minsta kvadrat; SF: standardfel.

De sekundära kriterierna som utvärderades inkluderade kvantitativa utvärderingar (kontrast till brusförhållande, lesion till hjärna (bakgrund) förhållande och procentandel av lesionsförstärkning), övergripande diagnostiska preferenser och inverkan på patienthantering.

I studie 1 var förhållandet lesion till hjärna och procentandelen av lesionsförstärkning statistiskt sett betydligt högre med gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt), jämfört med gadobutrol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg BW) för alla tre läsare. Kontrast till brusförhållandet var statistiskt sett betydligt högre för två läsare. I studie 2 var procentandelen av lesionsförstärkning betydligt högre med gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt), jämfört med gadobutrol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg kroppsvikt) och ingen statistiskt signifikant skillnad observerades för förhållandet lesion till bakgrund.

Parametrar för lesionsvisualisering (t.ex. co-primära effektmått och kvantitativa bedömningar såsom kontrast till brusförhållande, lesion till hjärna (bakgrund), förhållande och procentandel av lesionsförstärkning) bedömdes för alla lesioner som identifierades av de blindade läsarna, oberoende av storlek, hos över 86 % av patienterna i CNS-studien och över 81 % av patienterna i kroppsstudien, som hade fler än 3 lesioner. Hos de återstående patienterna med fler än 3 synliga lesioner valdes en undergrupp med de 3 mest representativa lesionerna ut för bedömning av co-primära effektmått. Därför bedömdes inte ytterligare lesioner hos dessa patienter. Följaktligen kan den de båda kontrastmedlens tekniska kapacitet för lesionsvisualisering inte extrapoleras för dess icke-utvalda lesioner.

Den övergripande diagnostiska preferensen utvärderades sammantaget i en matched pair-analys (läsning av bilder från bägge MRI, bedömda sida vid sida) av ytterligare tre oberoende läsare i varje studie. Resultaten sammanfattas i tabell 5 nedan. I studie 1 uttryckte de flesta läsarna en preferens för bilder som förvärvats med gadopiklenol. I studie 2 uttryckte de flesta läsarna ingen diagnostisk preferens mellan bilder som tagits med gadopiklenol jämfört med gadobutrol.

Tabell 5: Resultat på övergripande diagnostisk preferens för studie 1 (CNS) och studie 2 (kropp)

	Läsare	N	gadopiklenol föredrogs	Ingen preferens	gadobutrol föredrogs	p- värde*
Studie 1 (CNS)	4	241	108 st. 44,8 %	98 st. 40,7 %	35 st. 14,5 %	< 0,0001
	5	241	131 st. 54,4 %	52 st. 21,6 %	58 st. 24,1 %	< 0,0001
	6	241	138 st. 57,3 %	56 st. 23,2 %	47 st. 19,5 %	< 0,0001
Studie 2 (kropp)	4	276	36 st. 13,0 %	216 st. 78,3 %	24 st. 8,7 %	0,1223
	5	276	40 st. 14,5 %	206 st. 74,6 %	30 st. 10,9 %	0,2346
	6	276	33 st. 12,0 %	228 st. 82,6 %	15 st. 5,4 %	0,0079

* Wilcoxon's teckenrangtest.

En förändring av patientens behandlingsplan rapporterades efter administrering av gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) hos 23,3 % och 30,1 % av patienterna i studie 1 respektive studie 2.

Analys per undergrupp i studie 1 visade att behandlingsplanen kunde ändras för 64 % av de 22 patienter för vilka utredaren ansåg att diagnosen inte gick att bedöma (eller graden av glialtumör kunde inte fastställas) baserat på oförstärkt MRI, 28 % av 81 patienter med malign diagnos och cirka 12 % av 111 patienter med icke-malign diagnos.

I studie 2 kunde behandlingsplanen ändras efter MRI med gadopiklenol för 41 % av de 22 patienterna med icke-bedömd diagnos baserad på oförstärkt MRI, 32 % av 165 patienter med malign diagnos och 14 % av 64 patienter med icke-malign diagnos.

En post hoc-läsning av alla bilder från både pivotala CNS-studier och kroppsindikationer genomfördes helt blindat, operat och randomiserat. En hög grad av samstämmighet för upptäckbarheten av lesioner mellan gadopiklenol 0,05 mmol/kg och gadobutrol 0,1 mmol/kg observerades på lesions- och patientnivå. Resultaten sammanfattas i tabell 6 nedan.

Tabell 6: Samstämmighet för upptäckbarhet av lesioner mellan gadopiklenol 0,05 mmol/kg och gadobutrol 0,1 mmol/kg

	Perfekt match på lesionsnivå*	Perfekt match på patientnivå*
Studie 1 (CNS)	88,0 % till 89,8 %	84,3 % till 86,0 %
Studie 2 (kropp) totalt	92,3 % till 95,5 %	81,3 % till 85,0 %
Huvud och hals	89,5 % till 100 %	70,6 % till 94,1 %
Bröstkorg	88,3 % till 93,2 %	69,8 % till 73,2 %
Bäcken	91,7 % till 100 %	87,5 % till 94,6 %
Buk	94,6 % till 95,2 %	84,0 % till 87,2 %
Muskuloskeletala systemet	100 %	100 %

*Intervall för värden enligt läsaren (3 läsare per region)

Pediatrik population

En utforskande studie (studie 3) med en engångsdos av gadopiklenol (0,1 ml/kg kroppsvikt motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) inbegrep 80 pediatrika patienter i åldrarna 2 till 17 år, där 60 patienter genomgick CNS-MR och 20 patienter genomgick kropps-MR.

Den diagnostiska effekten utvärderades och man fann ingen skillnad mellan de pediatrika åldersgrupperna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Elucirem för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för upptäckt och visualisering av störningar eller

lesioner med misstänkt onormal vaskularitet i olika delar av kroppen för diagnostiska ändamål (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för gadopiklenol (hos människor) är 100 %, eftersom det endast administreras intravenöst.

Efter en intravenös dos på 0,1 till 0,2 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 respektive 0,1 mmol/kg kroppsvikt), var $C_{\max}$ 525 ± 70 µg/ml respektive 992 ± 233 µg/ml.

$C_{\max}$ ökade 1,1 gånger, 1,1 gånger och 1,4 gånger och $AUC_{\inf}$ ökade 1,5 gånger, 2,5 gånger och 8,7 gånger hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion efter en dos på 0,2 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg kroppsvikt).

Dessutom förväntas ökningen av $C_{\max}$ och $AUC_{\inf}$ vara liknande, med en dos på 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) baserat på resultaten av populations farmakokinetiska simuleringar.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras gadopiklenol snabbt i de extracellulära vätskorna.

Efter en dos på 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) var distributions volymen V_d $12,9 \pm 1,7$ l.

In vitro-bindningen av ^{153}Gd -gadopiklenol till humana plasmaproteiner är försumbar och oberoende av gadopiklenol koncentrationen, eftersom ^{153}Gd -gadopiklenol band 0,0–1,8 % till humana plasmaproteiner och 0,0–0,1 % till mänskliga röda blodkroppar.

Metabolism

Gadopiklenol metaboliseras inte.

Bristen på metabolism bekräftas av in vitro-data med användning av poolade humana levermikrosomer inkuberade med ^{153}Gd -gadopiklenol. Efter 120 minuter förblev ≥ 95 % av ^{153}Gd -gadopiklenol i oförändrad form. Resultaten var liknande när värmeinaktiverade poolade humana levermikrosomer (negativa kontroller) inkuberades med ^{153}Gd -gadopiklenol, vilket tyder på att ^{153}Gd -gadopiklenol inte metaboliseras.

Eliminering

Gadopiklenol elimineras snabbt i oförändrad form via njurarna genom glomerulär filtration. Efter en dos på 0,1 till 0,2 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 respektive 0,1 mmol/kg kroppsvikt), den genomsnittliga plasmaelimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) hos friska frivilliga med normal njurfunktion var 1,5 respektive 1,7 timmar, och clearance var 100 ± 10 ml/min respektive 96 ± 12 ml/min. Urinutsöndring är den huvudsakliga elimineringsvägen för gadopiklenol, med cirka 98 % av dosen utsöndrad i urinen efter 48 timmar, oavsett administrerad dos.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den farmakokinetiska profilen för gadopiklenol är linjär i det studerade dosintervallet (0,05 till 0,6 ml/kg kroppsvikt motsvarande 0,025 till 0,3 mmol/kg kroppsvikt), utan skillnad mellan män och kvinnor. Ökad genomsnittlig maximal koncentration ($C_{\max}$) och area under funktionskurvan (Area Under the Curve – $AUC_{\inf}$) proportionellt mot dosen.

Pediatrisk population

En fas II-studie (studie 3) med en engångsdos av gadopiklenol vid 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) genomfördes och innefattade 60 pediatrika patienter i åldrarna 2 till 17 år som genomgick CNS-MRI.

Individuella parametrar som förutspåddes från populationens farmakokinetiska modell och normaliserades efter kroppsvikt var likartade för vuxna och barn. Den terminala halveringstiden var 1,77 timmar för åldersgruppen 12-17 år, 1,48 timmar för åldersgruppen 7-11 år och 1,29 timmar för åldersgruppen 2-6 år. Medianutsöndringen varierade från 0,08 l/h/kg (för åldersgruppen 12-17 år) till 0,12 l/h/kg (för åldersgruppen 2-11 år).

Farmakokinetiken för gadopiklenol hos barn i åldrarna 2 till 17 år är jämförbar med farmakokinetiken hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion och möjlighet till dialys

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion och ökar med graden av nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mild ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$), måttlig ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) och svår ($15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) njurfunktionsnedsättning, $t_{1/2}$ var 3,3, 3,8 respektive 11,7 timmar och clearance var 1,02, 0,62 respektive 0,17 ml/min/kg.

C_{max} ökade 1,1 gånger, 1,1 gånger och 1,4 gånger och AUC_{inf} ökade 1,5-faldigt, 2,5-faldigt och 8,7-faldigt hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion efter en dos på 0,2 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,1 mmol/kg kroppsvikt).

Dessutom förväntas ökningen i C_{max} och AUC_{inf} vara liknande en dos på 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt) baserat på resultaten av populationsfarmakokinetiska simuleringar.

Urinutsöndring försenas med progressionen av njurfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion återfanns mer än 90 % av den administrerade dosen i urinen inom 48 timmar. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion återfinns ca 84 % av den administrerade dosen i urinen inom fem dagar.

Hos patienter med njursvikt (ESRD) avlägsnade fyra timmars hemodialys effektivt gadopiklenol från plasma eftersom procentandelen av minskningen av blodkoncentrationerna var 95 till 98 % i slutet av den första hemodialys perioden.

Vikt

Viktens påverkan undersöktes med populations farmakokinetiska simuleringar av patienter med en kroppsvikt på mellan 40 kg och 150 kg som fick en gadopiklenol dos på 0,1 ml/kg kroppsvikt (motsvarande 0,05 mmol/kg kroppsvikt). Kvoten för median- AUC_{inf} gadopiklenol mellan en typisk, frisk individ på 70 kg och försökspersoner som vägde 40 kg och 150 kg var 0,86 respektive 2,06. Förhållandet mellan plasmakoncentrationerna 10, 20 och 30 minuter efter administrering mellan en typisk, frisk individ på 70 kg och försökspersoner som vägde 40 kg och 150 kg varierade från 0,93 till 1,26.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier hos unga djur har inte gett några relevanta fynd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tetraxetan
Trometamol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

För injektionsflaskor:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte öppningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaskor:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande finns i avsnitt 6.3.

Förfyllda sprutor:

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml injektionsvätska, lösning i en 10 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorleken om 1.

7,5 ml injektionsvätska, lösning i en 10 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlekar om 1 eller 25.

10 ml injektionsvätska, lösning i en 10 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlekar om 1 eller 25.

15 ml injektionsvätska, lösning i en 20 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlekar om 1 eller 25.

30 ml injektionsvätska, lösning i en 50 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlek om 1.

50 ml injektionsvätska, lösning i en 50 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlek om 1.

100 ml injektionsvätska, lösning i en 100 ml injektionsflaska (glas typ I) med elastomerpropp i förpackningsstorlek om 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvätska, lösning i en 15 ml förfylld spruta av plast (polypropen), graderad var 0,5 ml utan nål, med en elastomer (bromobutyl) kolvpropp och försedd med en elastomer (bromobutyl) spetslock. Förpackningsstorlek om 1 eller en multipack innehållande 10 (10 förpackningar med 1) förfyllda sprutor.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvätska, lösning i 15 ml förfylld spruta av plast (polypropen), graderad var 0,5 ml med en elastomer (bromobutyl) kolvpropp och försedd med en elastomer (bromobutyl) spetslock med administreringsset för manuell injektion (en förlängningsslang och en kateter) i förpackningsstorlek om 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvätska, lösning i 15 ml förfylld spruta av plast (polypropen), graderad var 0,5 ml med en elastomer (bromobutyl) kolvpropp och försedd med en elastomer (bromobutyl) spetslock med administreringsset för Optistar Elite-injektor (en förlängningsslang, en kateter och en tom 60 ml plastspruta) i förpackningsstorlek om 1.

7,5 ml, 10 ml eller 15 ml injektionsvätska, lösning i 15 ml förfylld spruta av plast (polypropen), graderad var 0,5 ml med en elastomer (bromobutyl) kolvpropp och försedd med en elastomer (bromobutyl) spetslock med administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP-injektor (en förlängningslinje, en kateter och en tom 115 ml plastspruta) i förpackningsstorlek om 1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte om förpackningen är bruten eller skadad.

Injektionslösningen ska inspekteras visuellt före användning.

Lösning med synliga tecken på försämring (såsom partiklar i lösningen, sprickor i injektionsflaskan) får inte användas.

Följ reglerna för säkerhet, hygien och aseptik före och under användning av produkten.

injektionsflaskor:

Stick endast hål i injektionsflaskans propp en gång.

Förfyllda sprutor:

Använd inte den förfyllda sprutan om det finns några tecken på läckage.

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Försök inte använda på nytt även om engångsprodukten görs ren och steriliseras.

Skruva in tryckstången i sprutkolven. Det är viktigt att rotera och trycka tryckstången ytterligare ett halvt varv så att kolven kan rotera fritt.

Ta bort spetslocket genom att snurra på det innan du använder den förfyllda sprutan.

Anslutningarna är kompatibla med en luerkoppling 6 %.

Alla luerkopplingar ska dras åt försiktigt för hand och inte skruvas åt för hårt för att garantera deras säkerhet och undvika att skada produkten.

Innan du ansluter till patienten, färdigställ den intravenösa slangen helt och kontrollera frånvaro av luft: håll sprutan upprätt och tryck kolven framåt tills att all luft har evakuerats och vätska antingen dyker upp vid spetsen av nålen eller att slangen är helt fylld.

Dosvolymens noggrannhet har kontrollerats och överensstämmer med ISO 7886-1.

Den levererade dosnoggrannheten för 15 ml sprutor, graderad var 0,5 ml, beror på den injicerade volymen. För ett volymintervall på 5 till 15 ml kan det variera upp till $\pm 0,6$ ml.

Vid användning även kontrastinjektor följer du injektorns bruksanvisning.

Eventuell oanvänd produkt ska kasseras i slutet av undersökningstillfället.

Den avdragbara spårningsetiketten på den förfyllda sprutan ska vara fäst på patientjournalen för att möjliggöra korrekt registrering av det gadoliniumkontrastmedel som används. Den dos som använts ska också registreras. Om elektroniska patientjournaler används ska produktens namn, batchnummer och dosen anges i patientjournalen.

Eventuella oanvända delar och avfall från kassering och föremål som kommer i kontakt med produkten vid administrering av denna produkt med ett automatiskt appliceringssystem ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1772/001-025

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07/12/2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings batchen

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept. (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilans aktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Text för kartongen (yttre förpackning) med 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml, 50 ml och 100 ml injektionsflaska för alla förpackningsstorlekar.

Den yttre etiketten innehåller Blue box.

Text för den invändiga etiketten (invändig förpackning) injektionsflaskan på 15 ml, 30 ml och 50 ml och på 100 ml.

Ingen Blue box ingår på den invändiga etiketten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvätska, lösning
gadopiklenol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 485,1 mg gadopiklenol (motsvarande 0,5 mmol gadopiklenol och 78,6 mg gadolinium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: tetraxetan, trometamol, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Lösning för injicering

På ytterkartongen:

Enkelpack:

1 injektionsflaska med 3 ml

1 injektionsflaska med 7,5 ml

1 injektionsflaska med 10 ml

1 injektionsflaska med 15 ml

1 injektionsflaska med 30 ml

1 injektionsflaska med 50 ml

1 injektionsflaska med 100 ml

Annan förpackning:

25 injektionsflaskor på 7,5 ml

25 injektionsflaskor på 10 ml

25 injektionsflaskor på 15 ml

<På den invändiga etiketten:>

15 ml

30 ml

50 ml

100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ej relevant.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Ej relevant.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej relevant.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1772/001 1 injektionsflaska med 3 ml
EU/1/23/1772/002 1 injektionsflaska med 7,5 ml
EU/1/23/1772/003 25 injektionsflaskor på 7,5 ml
EU/1/23/1772/004 1 injektionsflaska med 10 ml
EU/1/23/1772/005 25 injektionsflaskor på 10 ml
EU/1/23/1772/006 1 injektionsflaska med 15 ml
EU/1/23/1772/007 25 injektionsflaskor på 15 ml
EU/1/23/1772/008 1 injektionsflaska med 30 ml

EU/1/23/1772/009 1 injektionsflaska med 50 ml
EU/1/23/1772/010 1 injektionsflaska med 100 ml

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ej relevant.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Text för den invändiga etiketten (förpackning) på flaskan innehållande 3 ml, 7,5 ml och 10 ml.

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elucirem 0,5 mmol/ml injektion
gadopiklenol
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ej relevant.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml
7,5 ml
10 ml

6. ÖVRIGT

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Text för kartongen (yttre förpackning), förfylld spruta innehållande 7,5 ml, 10 ml och 15 ml, enkelförpackning och multipack.

Den yttre etiketten innehåller Blue box.

Text för den invändiga etiketten (invändig förpackning) förfylld spruta på 15 ml.

Ingen Blue box ingår på den invändiga etiketten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvätska, lösning
gadopiklenol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 485,1 mg gadopiklenol (motsvarande 0,5 mmol gadopiklenol och 78,6 mg gadolinium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: tetraxetan, trometamol, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖDOR

Lösning för injicering

På ytterkartongen:

Enkelpack:

1 förfylld spruta på 7,5 ml

1 förfylld spruta på 10 ml

1 förfylld spruta på 15 ml

1 förfylld spruta på 7,5 ml med administreringsset för manuell injektion (förlängningsslang + kateter)

1 förfylld spruta på 10 ml med administreringsset för manuell injektion (förlängningsslang + kateter)

1 förfylld spruta på 15 ml med administreringsset för manuell injektion (förlängningsslang + kateter)

1 förfylld spruta på 7,5 ml med administreringsset för Optistar Elite-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 60 ml spruta)

1 förfylld spruta på 10 ml med administreringsset för Optistar Elite-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 60 ml spruta)

1 förfylld spruta på 15 ml med administreringsset för Optistar Elite-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 60 ml spruta)

1 förfylld spruta på 7,5 ml med administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 115 ml spruta)

1 förfylld spruta på 10 ml med administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 115 ml spruta)

1 förfylld spruta på 15 ml med administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP-injektor (förlängningsslang + kateter + tom 115 ml spruta)

Multipack:

10 förfyllda sprutor på 7,5 ml

10 förfyllda sprutor à 10 ml

10 förfyllda sprutor à 15 ml

På den invändiga etiketten:

15 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ej relevant.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej relevant.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Guerbet

15 rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1772/011 1 förfylld spruta på 7,5 ml

EU/1/23/1772/012 10 (10 x 1) förfylld spruta på 7,5 ml (multipack)

EU/1/23/1772/013 1 förfylld spruta på 7,5 ml + administreringsset för manuell injektion (1 förlängningslang + 1 kateter)

EU/1/23/1772/014 1 förfylld spruta på 7,5 ml + administreringsset för Optistar Elite injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 60 ml)

EU/1/23/1772/015 1 förfylld spruta på 7,5 ml + administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 115 ml)

EU/1/23/1772/016 1 förfylld spruta på 10 ml

EU/1/23/1772/017 10 (10 x 1) förfylld spruta på 10 ml (multipack)

EU/1/23/1772/018 1 förfylld spruta på 10 ml + administreringsset för manuell injektion (1 förlängningslang + 1 kateter)

EU/1/23/1772/019 1 förfylld spruta på 10 ml + administreringsset för Optistar Elite injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 60 ml)

EU/1/23/1772/020 1 förfylld spruta på 10 ml + administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 115 ml)

EU/1/23/1772/021 1 förfylld spruta på 15 ml

EU/1/23/1772/022 10 (10 x 1) förfylld spruta på 15 ml (multipack)

EU/1/23/1772/023 1 förfylld spruta på 15 ml + administreringsset för manuell injektion (1 förlängningslang + 1 kateter)

EU/1/23/1772/024 1 förfylld spruta på 15 ml + administreringsset för Optistar Elite injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 60 ml)

EU/1/23/1772/025 1 förfylld spruta på 15 ml + administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP injektor (1 förlängningslang + 1 kateter + 1 spruta på 115 ml)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ej relevant.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Text för den invändiga etiketten (invändig förpackning) förfylld spruta på 7,5 ml och 10 ml.

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elucirem 0,5 mmol/ml injektion
gadopiklenol
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ej relevant.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

7,5 ml
10 ml

6. ÖVRIGT

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Elucirem 0,5 mmol/ml injektionsvätska, lösning gadopiklenol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom bipacksedelen innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, radiolog eller apotekspersonal..
- Om du får biverkningar, tala med läkare, radiolog eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Elucirem är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Elucirem
3. Hur Elucirem kommer att ges till dig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Elucirem ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Elucirem är och vad det används för

Elucirem är ett kontrastmedel som förstärker kontrasten på bilderna som erhålls under magnetisk resonanstomografi (MRI). Elucirem innehåller den aktiva substansen gadopiklenol.

Det förbättrar visualiseringen och avgränsningen av onormala strukturer eller lesioner i vissa delar av kroppen och hjälper för att skilja mellan frisk och sjuk vävnad.

Det används av vuxna och barn (två år och äldre).

Det ges som en injektion i din ven. Detta läkemedel är endast avsett för diagnostiskt bruk och kommer endast att administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av klinisk MRI-praktik.

2. Vad du behöver veta innan du får Elucirem

Elucirem får inte ges till dig:

- om du är allergisk mot gadopiklenol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, radiolog eller apotekspersonal innan du tar Elucirem:

- om du tidigare reagerat på något kontrastmedel,
- om du har astma,
- om du tidigare har haft allergi (som hösnuva, nässelfeber),
- vid rubbningar av njurfunktionen,
- om du haft anfall (kramper) eller behandlas för epilepsi,
- du har en sjukdom som påverkar hjärtat eller blodkärlen.

I alla dessa fall kommer din läkare att avgöra om den avsedda undersökningen är möjlig eller inte. Om du får Elucirem kommer din läkare eller röntgenläkare vidta de försiktighetsåtgärder som är nödvändiga och administrationen av Elucirem kommer att övervakas noggrant.

Din läkare eller röntgenläkare kan besluta att ta ett blodprov för att kontrollera hur väl dina njurar fungerar innan ett beslut tas om att använda Elucirem, särskilt om du är 65 år eller äldre.

Andra läkemedel och Elucirem

Tala om för läkare, radiolog eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Informera i synnerhet din läkare, radiolog eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit läkemedel för hjärt- och blodtryckssjukdomar, såsom betablockerare, vasoaktiva substanser, angiotensinomvandlande enzyminhämmare eller angiotensin II-receptorantagonister.

Graviditet och amning

Graviditet

Gadopiklenol kan passera placenta. Det är inte känt om det påverkar barnet.

Tala om för din läkare eller radiolog om du tror att du är eller kan bli gravid, eftersom Elucirem inte ska användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Tala om för din läkare eller radiolog om du ammar eller ska börja amma.

Din läkare eller röntgenläkare kommer att diskutera om du ska fortsätta med amning eller avbryta amning under ett dygn efter att du fått Elucirem.

Körförmåga och användning av maskiner

Elucirem har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig dålig efter undersökningen bör du inte köra bil eller använda maskiner.

Elucirem innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 15 ml injektionsflaska och är därför i princip "natriumfritt".

3. Hur Elucirem kommer att ges till dig

Elucirem kommer att injiceras i din ven med en liten nål av specialiserad sjukvårdspersonal. Elucirem kan administreras för hand eller med hjälp av en automatisk injektor.

Din läkare eller röntgenläkare kommer att bestämma vilken dos du ska få och övervaka injektionen. Den vanliga dosen på 0,1 ml/kg kroppsvikt är densamma för vuxna och barn från två år och äldre.

Hos barn kommer din läkare eller radiolog att använda Elucirem i injektionsflaskor med en engångsspruta för att kunna få bättre precision på den injicerade volymen.

Efter injektionen kommer du att hållas under uppsikt i minst 30 minuter. Det är den tidperiod under vilken de flesta biverkningar (som allergiska reaktioner) kan uppstå. I sällsynta fall kan dock reaktioner uppstå efter flera timmar eller dagar.

Administreras till patienter med allvarliga njurproblem

Användning av Elucirem rekommenderas inte till patienter med allvarliga njurproblem. Men om användning krävs bör du endast få en dos Elucirem under en undersökning och inte få en andra injektion under åtminstone sju dagar därefter.

Administrering till äldre

Det är inte nödvändigt att justera dosen om du är 65 år eller äldre, men du kan komma att lämna blodprov för att kontrollera hur väl dina njurar fungerar.

Om du får för stor mängd av Elucirem?

Det är högst osannolikt att du skulle få en överdos av Elucirem, eftersom den kommer att ges till dig av utbildad sjukvårdspersonal. Om det emellertid skulle hända kan Elucirem avlägsnas från kroppen genom hemodialys (blodrengöring).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, radiolog eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Efter administreringen av Elucirem kommer du att hållas under observation. De flesta biverkningar uppstår inom några minuter. Det finns en liten risk att du kan få en allergisk reaktion mot Elucirem. Vissa effekter kan uppstå direkt och upp till sju dagar efter en Elucirem-injektion. Sådana reaktioner kan vara allvarliga och leda till chock (fall av allergiska reaktioner som kan vara livshotande).

Tala omedelbart om för din läkare, radiolog eller sjukvårdspersonal om du får någon av följande biverkningar eftersom det kan vara de första tecknen på en chock:

- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg
- yrsel (lågt blodtryck)
- andningssvårigheter
- hudutslag
- hosta, nysning eller rinnande näsa

Möjliga biverkningar som har observerats under kliniska prövningar med Elucirem listas nedan efter hur sannolika de är:

Frekvens	Möjliga biverkningar
Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer)	Reaktion på injektionsstället* Huvudvärk
Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer)	Allergiska reaktioner** Diarré Illamående (kvaljningskänsla) Fatigue (trötthet) Buksmärtor Ovanlig smak i munnen Värmekänsla Kräkningar (illamående)

* Reaktioner på injektionsstället inkluderar: smärta, svullnad, känna sig kall eller varm, blåmärken eller rodnad.

** Allergiska reaktioner kan inkludera: inflammation i huden, hudrodnad, andningssvårigheter, röstnedsättning, trånghet i halsen, halsirritation, onormal känslighet i munnen, övergående rodnad i ansiktet (tidiga reaktioner) och svullna ögon, svullnad, utslag och klåda (sena reaktioner).

Det har förekommit rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) (som orsakar hårdnande av huden och kan även påverka mjukvävnad och inre organ) med andra kontrastmedel som innehåller gadolinium, men inget NSF-fall har rapporterats med Elucirem under de kliniska prövningarna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Elucirem ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel är en klar, färglös till svagt gul lösning.

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller om den innehåller synliga partiklar.

För injektionsflaskor: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid upp till 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter öppnandet.

För förfyllda sprutor: Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är gadopiklenol. Varje ml lösning innehåller 485,1 mg gadopiklenol (motsvarande 0,5 mmol gadopiklenol och 78,6 mg gadolinium).
- Övriga innehållsämnen är tetraxetan, trometamol, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 "Elucirem innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Det är en klar, färglös till svagt gul injektionsvätska, lösning.

Den säljs i förpackningar som innehåller:

- 1 injektionsflaska med 3, 7,5, 10, 15, 30, 50 eller 100 ml injektionsvätska, lösning.
- 25 injektionsflaskor med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvätska, lösning.
- 1 eller 10 (10 x 1) förfyllda sprutor innehållande 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvätska, lösning.
- 1 förfylld spruta med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvätska, lösning med administreringsset för manuell injektion (en förlängningsslang och en kateter).
- 1 förfylld spruta med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvätska, lösning med administreringsset för Optistar Elite-injektor (en förlängningsslang, en kateter och en tom 60 ml-plastspruta).
- 1 förfylld spruta med 7,5, 10 eller 15 ml injektionsvätska, lösning med administreringsset för Medrad Spectris Solaris EP-injektor (en förlängningsslang, en kateter och en tom 115 ml-plastspruta).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Guerbet
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.: +45823365

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För detaljer om hur du använder produkten, se avsnitt 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion och annan hantering av produktresumén för denna produkt.