

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MultiHance 0,5M soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține: acid gadobenic 334 mg (0,5 M) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 529 mg=acid gadobenic 334 mg + meglumin 195 mg].

5 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 1670 mg (2,5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 2645 mg = acid gadobenic 1670 mg + meglumin 975 mg]

10 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 3340 mg (5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 5290 mg = acid gadobenic 3340 mg + meglumin 1950 mg]

15 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 5010 mg (7,5 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 7935 = acid gadobenic 5010 mg + meglumin 2925 mg]

20 ml soluție injectabilă conțin: acid gadobenic 6680 mg (10 mmoli) sub formă de sare de dimeglumină [gadobenat de dimeglumină 10580 mg = acid gadobenic 6680 mg + meglumin 3900 mg]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă limpede, incoloră sau de culoare slab gălbuie, disponibilă în flacon din sticlă incoloră.

Osmolalitate la 37°C: 1,97 osmol/kg

Vâscozitate la 37°C: 5,3 mPa.s

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat doar în scop diagnostic.

MultiHance este o substanță de contrast paramagnetică, utilizată pentru examinarea în scop diagnostic prin Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM), indicată pentru:

- Examenul IRM al ficatului, pentru detectarea leziunilor hepatice focale, la pacienții cu neoplasm hepatic primar (de exemplu carcinom hepatocelular) diagnosticat sau suspectat sau la cei cu metastaze.
- Examenul IRM al creierului sau măduvei spinării, în cadrul căruia îmbunătățește detectarea leziunilor și furnizează informații suplimentare, comparativ cu cele obținute prin examenul IRM fără substanță de contrast.
- Angiografia prin rezonanță magnetică, în cadrul căreia îmbunătățește acuratețea diagnosticului pentru detectarea bolilor vasculare cu stenoză ocluzivă semnificativă clinic, la pacienții cu boli vasculare ale arterelor abdominale sau periferice, suspectate sau diagnosticate.

4.2 Doze și mod de administrare

Examenul IRM al ficatului: la pacienții adulți, doza recomandată este de 0,05 mmol/kg. Aceasta corespunde la 0,1 ml/kg din soluția MultiHance 0,5 M.

Examenul IRM al creierului sau măduvei spinării: la pacienții adulți și copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 2 ani, doza recomandată este de 0,1 mmol/kg. Aceasta corespunde la 0,2 ml/kg din soluția MultiHance 0,5 M.

Angiografia prin rezonanță magnetică: la pacienții adulți, doza recomandată este de 0,1 mmol/kg. Aceasta corespunde la 0,2 ml/kg din soluția MultiHance 0,5 M.

Soluția injectabilă MultiHance trebuie extrasă din flacon în seringă imediat înainte de utilizare și nu trebuie diluată. Orice medicament rămas neutilizat trebuie aruncat și nu trebuie utilizat pentru alte examinări IRM.

Pentru a reduce la minim eventualele riscuri ale administrării paravenoase este important ca investigatorul să se asigure înainte de administrare de poziționarea corectă a acului/cateterului în venă.

Examinarea ficatului, creierului și măduvei spinării: medicamentul trebuie administrat intravenos în bolus sau prin injecție lentă (10 ml/min).

Angiografia prin rezonanță magnetică: medicamentul trebuie administrat intravenos în bolus, manual sau prin intermediul unui sistem injector automat.

Injecția trebuie urmată de o spălare cu soluție salină.

Captarea imaginilor după utilizarea substanței de contrast

	<u>Imagini dinamice:</u>	<u>Imediat după injectarea în bolus.</u>
<u>Ficat</u>	<u>Imagini întârziate:</u>	Între 40 și 120 minute după injecție, în funcție de necesarul imagistic individual.
<u>Creier și măduva spinării</u>	Până la 60 minute de la administrare	
<u>ARM</u>	Imediat după administrare, cu o întârziere a timpului de scanare calculată pe baza testului bolus sau a tehnicii de determinare a bolusului administrat prin intermediul sistemului injector automat. Dacă nu este utilizată o tehnică de detectare automată a contrastului în timpul administrării în bolus, trebuie utilizat un test de injecție în bolus a unei doze de ≤ 2 ml MultiHance soluție injectabilă, pentru a calcula timpul de întârziere adecvat scanării.	
<u>Sân</u>	Captarea de imagini dinamice în ponderație T1 , secvență gradient eco cu timp de rezoluție 2 minute sau mai puțin, trebuie achiziționat înainte de injecția contrastului și repetată de câteva ori pe o perioadă de 5 până la 8 minute după injecție rapidă intravenoasă de bolus.	

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Administrarea MultiHance trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă ($FRG < 30$ ml/min/1,73 m²) și la pacienții în perioada perioperatorie a unui transplant de ficat excepție făcând cazurile când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu se pot obține fără IRM. (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea MultiHance nu poate fi evitată, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg corp când este utilizat pentru examenul IRM al creierului sau măduvei spinale sau angiografie prin rezonanță magnetică și 0,05 mmol/kg corp când este utilizat pentru examenul IRM al ficatului. În timpul unei proceduri trebuie utilizată o singură doză de MultiHance. Din cauze lipsei de informații referitoare la administrarea repetată, MultiHance nu trebuie administrat la intervale mai mici de 7 zile.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică deoarece insuficiența hepatică are efect minima supra farmacocineticii MultiHance

Persoane în vârstă (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Nu este necesară ajustarea dozelor. Trebuie avute în vedere precauții pentru persoanele în vârstă (vezi pct. 4.4)

Siguranța și eficacitatea administrării MultiHance în IRM ale ficatului și arterelor la pacienții cu vârstă sub 18 ani nu a fost stabilită. Ca urmare, nu este recomandată utilizarea MultiHance la această categorie de pacienți.

4.3 Contraindicații

MultiHance este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la oricare dintre substanțele conținute. MultiHance nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de alergii sau reacții adverse la alți compuși chelați de gadolinium.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie ținuți sub observație strictă 15 minute după examinare, deoarece majoritatea reacțiilor adverse severe apar în acest interval de timp. Pacienții trebuie să rămână în spital aproximativ 1 oră după efectuarea examinării.

Măsurile de siguranță care trebuie luate în cazul administrării de MultiHance sunt aceleași ca pentru orice altă investigație prin IRM, de exemplu excluderea pacienților care au implantate obiecte feromagnetice, cum sunt pacemakere sau clips-uri vasculare feromagnetice.

Se recomandă prudență la pacienții cu boli cardiovasculare.

MultiHance trebuie administrat numai de către personal specializat, în spital sau în clinici în care există o secție de terapie intensivă și având la dispoziție în permanență mijloace de resuscitare cardio-pulmonară (RCP).

În timpul depozitării pot fi eliberate de către substanța activă - gadobenat de dimeglumină cantități mici de alcool benzilic (<0,2%). Ca urmare, MultiHance nu trebuie administrat la pacienții cu sensibilitate cunoscută la alcoolul benzilic.

La fel ca pentru alți compuși chelați de gadolinium, o altă investigație IRM cu contrast îmbunătățit nu trebuie efectuată decât după minim 7 ore de la investigația anterioară, pentru a permite eliminarea substanței de contrast din organism.

Pacienții trebuie ținuți sub observație strictă 15 minute după examinare, deoarece majoritatea reacțiilor adverse severe apar în acest interval de timp. Pacienții trebuie să rămână în spital aproximativ 1 oră după efectuarea examinării.

Măsurile de siguranță care trebuie luate în cazul administrării de MultiHance sunt aceleași ca pentru orice altă investigație prin IRM, de exemplu excluderea pacienților care au implantate obiecte feromagnetice, cum sunt pacemakere sau clips-uri vasculare feromagnetice.

Se recomandă prudență la pacienții cu boli cardiovasculare.

Posibilitatea de apariție a convulsiilor în timpul examinării poate fi crescută la pacienții care suferă de epilepsie sau care prezintă leziuni cerebrale. Sunt necesare măsuri de precauție suplimentare în timpul examinării acestor pacienți (de exemplu, monitorizarea pacienților), având la dispoziție echipament medical și medicamentele recomandate în tratamentul de urgență al convulsiilor, dacă acestea apar.

MultiHance trebuie administrat numai de către personal specializat, în spital sau în clinici în care există o secție de terapie intensivă și având la dispoziție în permanență mijloace de resuscitare cardio-pulmonară (RCP).

Reacții de hipersensibilitate

La fel ca pentru alți compuși chelați de gadoliniu, întotdeauna trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice severe, care pun în pericol viața sau letale ori reacții anafilactoide care afectează unul sau mai multe aparate/sisteme ale organismului, în special pe cel respirator, cardiovascular ori pielea/mucoasele, în special la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau alte afecțiuni alergice.

Înainte de administrarea MultiHance trebuie asigurată disponibilitatea personalului medical specializat și medicamentele recomandate în tratamentul de urgență al reacțiilor de hipersensibilitate.

În timpul depozitării pot fi eliberate de către substanța activă - gadobenat de dimeglumină cantități ne semnificative de alcool benzilic (<0,2%). Cu toate acestea, MultiHance nu trebuie administrat la pacienții cu sensibilitate cunoscută la alcoolul benzilic.

La fel ca pentru alți compuși chelați de gadoliniu, o altă investigație IRM cu contrast îmbunătățit nu trebuie efectuată decât după minim 7 ore de la investigația anterioară, pentru a permite eliminarea substanței de contrast din organism.

Este necesară precauția pentru a evita extravazarea locală în timpul administrării intravenoase a MultiHance. Dacă apar reacțiile locale datorate extravazării, acestea vor fi evaluate și tratate corespunzător (ase vedea cap. 4.8 Efecte adverse).

Insuficiență renală

Înainte de administrarea MultiHance, se recomandă investigarea funcției renale prin teste de laborator.

La pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m²) au fost raportate cazuri de fibroză sistemică de etiologie nefrogenă, asociată cu utilizarea unor substanțe de contrast care conțin gadobenat de dimeglumină. Pacienții cu transplant de ficat prezintă un risc particular deoarece incidența apariției insuficienței renale acute este crescută la acest grup de pacienți. Deoarece există posibilitatea de apariție a fibrozei sistemice de etiologie nefrogenă, determinată de utilizarea MultiHance, administrarea acestui medicament trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă și în perioada preoperatorie unui transplant hepatic, cu excepția cazului în care informațiile diagnostice furnizate de această tehnică sunt considerate esențiale și nu pot fi obținute prin alte metode.

Efectuarea unei ședințe de hemodializă la scurt timp după administrarea de MultiHance poate fi utilă pentru eliminarea MultiHance din organism. Nu există date care să susțină inițierea hemodializei pentru a preveni sau trata fibroza sistemică de etiologie nefrogenă la pacienții care nu efectuează deja ședințe de hemodializă.

Vârstnici

Deoarece clearance-ul gadobenatului de dimeglumină poate fi afectat de vârstă, este deosebit de important ca pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult să fie investigați pentru evidențierea unei disfuncții renale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

Nu au fost semnalate interacțiuni cu alte medicamente pe parcursul experienței clinice cu MultiHance.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea gadobenatului de dimeglumină la gravide. Studiile la animale au pus în evidență toxicitate asupra funcției de reproducere la doze repetate (vezi pct 5.3). MultiHance nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care condițiile clinice ale femeii necesită acest lucru.

Alăptarea

Agenții de contrast conținând gadolinium sunt excretați în laptele matern în cantități foarte mici (vezi pct. 5.3). La doze clinice, nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului ca urmare a cantității mici excretate în lapte și absorbției scăzute în intestin. Având în vedere că relevanța clinică a acestei informații nu este cunoscută, alăptarea trebuie întreruptă înaintea administrării de MultiHance și cel puțin 24 ore după administrare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilului farmacocinetic și farmacodinamic, MultiHance nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul studiilor clinice efectuate la dezvoltarea Multihance.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Studii clinice			Supraveghere post-marketing
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice/anafilactoide, Reacții de hipersensibilitate	Șoc anafilactic
Infecții și infestări		nazofaringite		
Tulburări ale sistemului nervos central	cefalee	Parestezie, hipoestezie, amețeli, disgeuzie	Hiperestezie, convulsii, sincope, tremor, parosmie	Pierderea cunoștinței
Tulburări oculare			Perturbări ale vederii	Conjunctivite
Tulburări cardiace		Tahicardie, fibrilație atrială, bloc atrioventricular de grad 1,	Aritmii, ischemie miocardică, bradicardie	Arest cardiac, cianoză
Tulburări vasculare		Hipertensiune, Hipotensiune vasodilatație		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		rinite	Dispnee, laringospasm, weezing, rinie, tuse	Insuficiență respiratorie, edem laringian, hipoxie, bronhospasm, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	greață	Diaree, vărsături, durere abdominale	Hipersecreție salivară, gură uscată, incontinență fecală,	Edem oral
Afecțiuni cutanate și ale țesutului		Urticarie, mâncărimi inclusiv mâncărimi eritematoase, mâncărimi	Edem facial	angioedem

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Studii clinice			Supraveghere post-marketing
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută**
subcutanat		maculo-papulare, prurit, transpirații		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgii, mialgii	mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării inclusiv durere la locul injectării, inflamații, senzație de arsură, senzație de rece, discomfort, eritem, parestezie și prurit	Dureri la nivelul pieptului, pirexie, senzație de căldură.	Astenie, extravazare la locul injectării, frisoane	Transpirații la locul injectării
Investigații diagnostice		Anormalități la nivelul electrocardiograamei *, Creșterea bilirubinei sanguine, creșterea nivelului de fier în sânge, creșterea transaminazelor serice, a gamma-glutamil transferază, dehidrogenazei lactice și creatininei.	Scăderea albuminei sanguine, creșterea fosfatazei alcaline	

* Anormalitățile la nivelul electrocardiograamei includ creșterea QT, scurtarea QT, inversia parametrului T al electrocardiograamei, prelungirea PR, prelungirea complex a QRS

**deoarece reacțiile nu au fost observate în timpul studiilor clinice cu 4.956 de subiecți, estimarea cea mai bună ar fi că sunt rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1000$).

Cea mai apropiată descriere MedDRA (versiunea 16.1) de termeni este utilizată pentru a descrie anumite reacții și simptomele acestora.

Rezultatele testelor de laborator au apărut mai ales la pacienții cu dovezi de insuficiență hepatică preexistentă sau cu boli metabolice în antecedente.

Majoritatea acestor evenimente au fost moderate, tranzitorii și s-au remis spontan după încetarea administrării, fără efecte reziduale. Nu a fost pusă în evidență o corelație între reacțiile adverse apărute și vârstă, sex sau doza administrată.

La fel ca alți chelați gadolinici, au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoides/hipersensibilitate. Aceste reacții s-au manifestat cu diverse grade de severitate până la șoc anafilactic și deces și a implicat mai multe sisteme corporale, mai ales respirator, cardiovascular, și/sau sistemul muco-cutanat.

La pacienți cu istorie în convulsii, tumori cerebrale sau metastaze, sau alte tulburări cerebrale, convulsiile au fost raportate după administrarea Multihance (a se vedea cap. 4.4 Atenționări și precauții speciale).

S-au raportat următoarele reacții la locul de administrare, datorate extravazării substanței de contrast: durere locală sau senzație de arsură, edem, apariția de vezicule și, în cazuri rare necroza, atunci când inflamația locală este severă.

A fost raportată, de asemenea, tromboflebita localizată (a se vedea cap. 4.4 Atenționări și precauții speciale).

S-au raportat cazuri izolate de fibroză sistemică de etiologie nefrogenă determinată de utilizarea MultiHance la pacienții la care se administraseră concomitent alte substanțe de contrast care conțin gadolinium (vezi pct. 4.4).

Populație pediatrică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	
	Studii clinice	
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Tulburări ale sistemului nervos central		Amețeli
Tulburări oculare		Durere oculară, edem ocular
Tulburări vasculare		Senzația de arsură
Tulburări gastro intestinale	Stări de vomă	Dureri abdominale
Afecțiuni ale pielii și țesuturilor subcutanate		Mâncărimi, transpirație excesivă.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Dureri la nivelul pieptului, durere la locul injectării, pirexie

Reacțiile adverse raportate printre pacienții pediatrici tratați cu Multihance în timpul studiilor clinice și cele relatate în format tabular mai sus, nu au fost serioase. Reacțiile adverse identificate în timpul studiilor post marketing au indicat că nivelul de siguranță al Multihance este similar la copii și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Ca urmare, semnele și simptomele supradozajului nu au fost stabilite. S-au administrat doze mai mari de 0,4 mmol/kg la voluntari sănătoși, fără a fi semnalate evenimente adverse grave. Cu toate acestea, nu trebuie să se administreze doze mai mari decât cele recomandate.

În eventualitatea supradozajului, pacientul trebuie ținut sub observație strictă și trebuie administrat tratament simptomatic.

MultiHance poate fi îndepărtat prin dializă. Totuși, nu există date care să susțină inițierea hemodializei pentru a preveni sau trata fibroza sistemică de etiologie nefrogenă (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast pentru IRM, medii de contrast paramagnetice, codul ATC: V08CA08

În examinarea ficatului, MultiHance poate detecta leziuni nevizualizate la examinarea IRM fără îmbunătățire a contrastului, la pacienții cu neoplasm hepatocelular diagnosticat sau suspectat sau la cei cu metastaze. Natura leziunilor vizualizate după îmbunătățirea contrastului cu MultiHance nu a fost verificată prin investigații anatomopatologice.

În plus, când a fost evaluat efectul asupra schemei de tratament, vizualizarea leziunilor prin îmbunătățirea contrastului nu a fost asociată întotdeauna cu o modificare a abordării terapeutice.

Gadolinium chelat, gadobenatul de dimeglumină, scurtează timpul de relaxare longitudinal (T1) și mai puțin pe cel transversal (T2) al țesutului protonat.

Relaxivitățile gadobenatului de dimeglumină în soluție apoasă sunt $r_1=4,39 \text{ mM}^{-1}\text{s}$ și $r_2=5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}$ la 20 MHz.

Gadobenatul de dimeglumină prezintă o creștere a relaxivității pornind de la soluții apoase la soluții conținând proteine plasmatică și, astfel, valorile r_1 și r_2 în plasma umană au fost 9,7, respectiv 12,5.

La nivel hepatic, MultiHance furnizează un semnal puternic și persistent al parenchimului normal pe imagine întârziată-T1. Semnalul cu intensitate sporită persistă la un nivel ridicat pentru cel puțin 2 ore după administrarea dozelor de 0,05 sau de 0,10 mmol/kg. Contrastul între leziunile hepatice localizate și parenchimul normal este observat aproape imediat după injectarea în bolus (după 2-3 minute) pe imagine întârziată dinamică-T1. Contrastul tinde să descrească ca urmare a acumulării în leziunea nespecifică. În orice caz, eliminarea progresivă a MultiHance din leziuni și persistența unei intensități mărite a semnalului în parenchimul normal sunt considerate că determină o mărire a gradului de detectare a leziunilor și o scădere a pragului de detectare la locul leziunii între 40-120 minute după administrarea de MultiHance.

Datele furnizate de studiile de fază II și fază III efectuate la pacienții cu neoplasm hepatic evidențiază faptul că MultiHance îmbunătățește scanarea IMR, având o sensibilitate medie de 95% și o specificitate medie de 80% în detectarea neoplasmului hepatic sau metastazelor la pacienții cu grad înalt de suspiciune a acestor afecțiuni, comparativ cu alte modalități de investigație imagistică (de exemplu ultrasonografie intraoperativă, tomografie angioportografică, CTAP sau tomografie după injectare intraarterială de ulei iodat).

În examinarea creierului și măduvei spinării, MultiHance intensifică imaginea în țesuturile normale (în absența barierei hematoencefalice), în tumorile extraaxiale și la nivelul regiunilor în care bariera hematoencefalică nu mai este intactă. Datele din studii clinice de fază III, controlate (comparația între grupuri paralele), efectuate pe pacienți adulți, au evidențiat o îmbunătățire a informațiilor referitoare la diagnostic în 32-69% din imaginile obținute cu MultiHance și în 35-69% din imaginile obținute cu un comparator activ. În studiile clinice de fază III ce au vizat populația pediatrică s-a remarcat îmbunătățirea informației diagnostice (legată de vizualizarea marginii de delimitare a leziunii, de morfologia internă lezională și de îmbunătățirea contrastului lezional) în cazurile în care s-a utilizat MultiHance ca substanță de contrast, în comparație cu investigațiile realizate fără substanță de contrast.

În două studii clinice în care s-a urmărit compararea încrucișată a răspunsului intraindividual obținut după administrarea de 0,1 mmoli/kgcorp Multihance versus 0,1mmoli/kgcorp a doi comparatori activi (gadopentetat de dimeglumină sau gadodiamidă) la pacienți cu afecțiuni confirmate sau suspectate la nivelul creierului sau măduvei spinării și care au efectuat un examen IRM la nivel SNC (sistem nervos central), MultiHance a furnizat o intensitate sporită a semnalului la nivelul leziunilor, a contrastului optimal fără zgomot de imagine și a adus îmbunătățiri în vizualizarea leziunilor cerebrale (contrast lezional la nivel cerebral îmbunătățit), semnificative statistic ($p<0,001$), precum și o vizualizare mai bună ($p<0,001$) a leziunilor SNC în imaginile obținute cu scanere Tesla 1.5, așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Obiectivele stabilite în	Îmbunătățirea furnizată de	Valoarea	Îmbunătățirea furnizată	Valoarea
--------------------------	----------------------------	----------	-------------------------	----------

ceea ce privește vizualizarea leziunilor SNC	MultiHance în comparație cu gadopentetatul de dimeglumină (Studiul MH-109) (n=151)	p	de MultiHance în comparație cu gadodiamida (Studiul MH-130) (n=113)	p
Definirea extinderii afecțiunii SNC	25% to 30%	<0,001	24% to 25%	<0,001
Vizualizarea morfologiei interne lezionale	29% to 34%	<0,001	28% to 32%	<0,001
Vizualizarea marginii de delimitare a leziunilor intra- și extra-axiale	37% to 44%	<0,001	35% to 44%	<0,001
Îmbunătățirea contrastului lezional	50% to 66%	<0,001	58% to 67%	<0,001
Preferința Globală în stabilirea Diagnosticului	50% to 68%	<0,001	56% to 68%	<0,001

În studiile MH-109 and MH-130 nu a fost studiat impactul îmbunătățirii vizualizării leziunilor SNC obținute cu MultiHance versus celor obținute cu gadodiamidă sau gadopentetat de dimeglumină asupra raționamentului de stabilire a diagnosticului și a monitorizării (managementului) pacienților.

În angiografia prin RM, MultiHance îmbunătățește calitatea imaginii prin creșterea semnalului sanguin la proporția de zgomot, ca rezultat al scurtării T1 a sângelui, prin reducerea artefactelor de mișcare și prin micșorarea timpului de scanare. În faza III a studiilor clinice privind utilizarea MultiHance în angiografia prin RM, comparativ cu timpul de răspuns (TOR) al metodelor convenționale de angiografie, s-a raportat o îmbunătățire a acurateții diagnosticului, de la arterele supra-aortice până la circulația periferică, îmbunătățire care variază de la 8% până la 28% pentru detectarea bolilor steno-ocluzive semnificative clinic (adică stenoză >51% sau >60%, în funcție de localizarea vasculară).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Modelul farmacocinetic la om a fost foarte bine descris utilizând un model biexponențial de regresie. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție și eliminare se situează între 0,085-0,117 ore, respectiv 1,17-1,68 ore.

Volumul total de distribuție situat între 0,170-0,248 l/kg arată că acest medicament este distribuit în plasmă și spațiul extracelular.

Ionul gadobenat este rapid îndepărtat din plasmă și este eliminat în majoritate prin urină și o mică cantitate prin bilă. Clearance-ul total plasmatic cuprins între 0,098-0,133 l/oră și kg și clearance-ul renal cuprins între 0,082-0,104 l/oră și kg arată că acest medicament este eliminat preponderent prin filtrare glomerulară. Concentrația plasmatică și valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) arată o dependență liniară cu doza administrată, semnificativă statistic.

Ionul gadobenat este excretat ca atare prin urină, în cantități corespunzând la 78%-94% din doza injectată după 24 ore. 2-4% din doză este regasită în fecale.

Lezarea barierei hematoencefalice sau o vascularizație anormală permit pătrunderea ionului gadobenat la nivelul leziunii.

Rezultatele studiilor pediatrice au demonstrat că timpii de înjumătățire ai distribuției și eliminării, volumul de distribuție și clearance-ul sanguin au fost similare, indiferent de vârsta copiilor și a adolescenților înrolați și au fost comparabile cu cele înregistrate la subiecții adulți sănătoși care au primit aceeași doză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Experimentele la animale au relevat o toleranță locală redusă la MultiHance, în special în cazul administrării accidentale paravenoase, când au apărut reacții locale severe cum sunt necroze și escare.

Toleranța locală în cazul administrării accidentale intraarteriale nu a fost investigată, de aceea este foarte important să se asigure măsuri de siguranță pentru ca acul sau canula să fie introduse corect, într-o venă (vezi 4.2).

Sarcina și alăptarea

Studiile la șobolani după administrarea intravenoasă de doze zilnice de gadobenat de dimeglumină nu au pus în evidență afectarea dezvoltării embrionilor sau fetoșilor. De asemenea, la șobolani, nu s-au semnalat reacții adverse în ceea ce privește dezvoltarea fizică și comportamentală a descendenților. Totuși, după administrări repetate de doze zilnice la iepuri s-au raportat cazuri izolate de modificări scheletice și două cazuri de malformații viscerale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după extragerea în seringă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, prevăzut cu dop elastomeric și capac din Al, a câte 5 ml, 10 ml, 15 ml sau 20 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

MultiHance trebuie aspirat în seringă imediat înainte de utilizare și nu trebuie diluat.

Înainte de utilizare trebuie examinat conținutul și sistemul de închidere, pentru a se asigura că acestea sunt intacte iar soluția nu prezintă modificări de culoare și particule în suspensie.

Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Eticheta autocolantă de pe flacoane trebuie lipită în înregistrările pacientului pentru a permite

înregistrarea exactă a gadoliniumului, agentul de contrast utilizat. Doza utilizată trebuie, de asemenea, să fie înregistrată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco IMAGING S.p.A.
Via Egidio Folli 50, I-20134 Milano, Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7713/2006/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Decembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017