

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MultiHance 529 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje: dimeglumini gadobenas 529 mg (odpovídá: acidum gadobenicum 334 mg + megluminum 195 mg).

10 ml injekčního roztoku obsahuje: acidum gadobenicum 3340 mg (5 mmol) ve formě dimeglumini gadobenas [dimeglumini gadobenas 5290 mg = acidum gadobenicum 3340 mg + megluminum 1950 mg].

15 ml injekčního roztoku obsahuje: acidum gadobenicum 5010 mg (7,5 mmol) ve formě dimeglumini gadobenas [dimeglumini gadobenas 7935 mg = acidum gadobenicum 5010 mg + megluminum 2925 mg].

20 ml injekčního roztoku obsahuje: acidum gadobenicum 6680 mg (10 mmol) ve formě dimeglumini gadobenas [dimeglumini gadobenas 10580 mg = acidum gadobenicum 6680 mg + megluminum 3900 mg].

Osmolalita při 37 °C: 1,970 osmol/kg

Viskozita při 37 °C: 5,3 mPa.s

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok, prakticky prostý částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek MultiHance je paramagnetická kontrastní látka k diagnostickému zobrazení jater u dospělých a dětí (ve věku od 2 let) magnetickou rezonancí (MRI).

Přípravek MultiHance má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné, není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky a je-li nutné zobrazení fázového opoždění.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka kyseliny gadobenové podaná injekčně u dospělých pacientů a dětí je 0,05 mmol/kg tělesné hmotnosti (0,1 ml/kg roztoku o molární koncentraci 0,5 M).

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely. Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

#### Pokontrastní sběr obrazových dat:

|       |                      |  |
|-------|----------------------|--|
| Játra | Dynamické zobrazení: | Bezprostředně po injekci bolusu.   |
|       | Opožděné zobrazení:  | V rozmezí 40 a 120 min po injekci, v závislosti na individuálních zobrazovacích potřebách. |

#### **Zvláštní populace**

##### Porucha funkce ledvin

Podání přípravku MultiHance je třeba se vyhnout u pacientů se závažnou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky (viz bod 4.4). Jestliže se nelze podání přípravku MultiHance vyhnout, je nutno, aby dávka nepřevýšila 0,05 mmol/kg tělesné hmotnosti. Z důvodu nedostatku informací o opakovaném podání se injekce přípravku MultiHance smí opakovat pouze s nejméně 7denním odstupem.

##### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky, protože porucha funkce jater měla malý účinek na farmakokinetiku přípravku MultiHance.

##### Starší osoby (ve věku 65 let a starší)

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz bod 4.4).

##### Pediatrická populace

Není nutná úprava dávkování.

Použití přípravku MultiHance se nedoporučuje u dětí do 2 let.

##### Způsob podání

Přípravek se podává intravenózně buď jako bolus, nebo pomalou injekcí (10 ml/min).

K minimalizaci potenciálního rizika extravazace přípravku MultiHance v měkkých tkáních je důležité zajistit, aby i.v. jehla nebo kanyla byla správně zavedena do žíly.

K zajištění aplikace celé dávky přípravku MultiHance má následovat podání malého množství fyziologického roztoku do kanyly.

Všechny nespotřebované množství přípravku musí být zlikvidovány, nesmí být použity k dalším MRI vyšetřením.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza alergických či nežádoucích reakcí na jakékoli gadoliniové cheláty.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Použití diagnostických kontrastních médií, jako např. přípravku MultiHance, je omezeno na nemocnice či kliniky vybavené jednotkami intenzivní péče, kde je dostupné vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci.

***Pacienti mají zůstat pod přísným dohledem během 15 minut po injekci, neboť většina vážných reakcí nastává v tomto časovém období. Pacient má zůstat v nemocnici jednu hodinu po podání injekce.***

Při použití přípravku MultiHance je třeba dodržovat všeobecné bezpečnostní postupy pro zobrazení magnetickou rezonancí, zvláště vyloučení feromagnetických těles, např. kardiostimulátorů nebo svorek na aneurysmatech, kloubní náhrady apod.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s kardiovaskulárním onemocněním.

U pacientů trpících epilepsií nebo mozkovými lézemi se může pravděpodobnost záchvatu během vyšetření zvýšit. Při vyšetřování těchto pacientů jsou nutná bezpečnostní opatření (např. monitorování pacientů) a mělo by být k dispozici vybavení a léky pro rychlou léčbu případného záchvatu.

Po podání kyseliny gadobenové se gadolinium může ukládat v mozku a jiných tělesných tkáních (kostech, játrech, ledvinách, kůži) a v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Klinické důsledky nejsou známy. Možné diagnostické výhody použití kyseliny gadobenové u pacientů, u nichž jsou nutná opakovaná vyšetření, je třeba zvážit s ohledem na potenciální depozici gadolinia v mozku a jiných tkáních.

Kyselina gadobenová se nesmí používat intratekálně. Při intratekálním použití byly hlášeny závažné, život ohrožující a fatální případy, především s neurologickými reakcemi (např. kóma, encefalopatie, záchvaty).

#### *Hypersenzitivní reakce*

Stejně jako u jiných gadoliniových chelátů má být zvážena možnost reakce zejména u pacientů s anamnézou astmatu nebo jiných alergických onemocnění, včetně závažné, život ohrožující nebo fatální anafylaktické a anafylaktoidní reakce postihující jeden nebo více tělesných systémů, především dýchací cesty, kardiovaskulární a/nebo mukokutánní systémy.

Před podáním přípravku MultiHance je nutné zajistit vyškolený personál a léky k léčbě alergické reakce.

Během uchovávání se může z dimeglumin-gadobenátu uvolnit nepatrné množství benzylalkoholu (< 0,2 %). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Proto se přípravek MultiHance nemá používat u pacientů s přecitlivělostí na benzylalkohol v anamnéze.

***Stejně jako u jiných gadoliniových chelátů nemá být kontrastní MRI prováděno během 7 hodin po MRI vyšetření s pomocí přípravku MultiHance, aby mohlo dojít k eliminaci přípravku MultiHance z organismu.***

Snažte se zabránit lokální extravazaci při intravenózním podání přípravku MultiHance. Pokud dojde k lokálním reakcím, je třeba je vyhodnotit a léčit podle potřeby (viz bod 4.8).

#### Porucha funkce ledvin

Před podáním přípravku MultiHance se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení poruchy funkce ledvin.

Existují zprávy o výskytu nefrogenní systémové fibrózy (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů se závažnou, akutní nebo chronickou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zvláštní riziko je u pacientů podstupujících transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF po podání přípravku MultiHance je třeba se vyhnout jeho podávání u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-

li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání přípravku MultiHance může být vhodným postupem k jeho odstranění z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

#### Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance dimeglumin-gadobenátu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů ve věku 65 let a starších screeningové vyšetření k odhalení poruchy funkce ledvin.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Během klinického výzkumu přípravku MultiHance nebyly prováděny studie interakcí s jinými přípravky. Během programu klinického zkoušení však nebyly zaznamenány žádné lékové interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o použití kontrastních látek obsahujících gadolinium včetně dimeglumin-gadobenátu u těhotných žen jsou omezené. Gadolinium může procházet placentou. Není známo, zda je expozice gadolinium spojena s nežádoucími účinky na plod. Studie provedené na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání vysokých dávek (viz bod 5.3). Přípravek MultiHance se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití dimeglumin-gadobenátu.

#### Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání přípravku MultiHance v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek MultiHance nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V průběhu klinického vývoje přípravku MultiHance byly pozorovány následující účinky.

| Třídy orgánových systémů   | Klinické studie                   |  |  | Postmarketingové sledování |
|----------------------------|-----------------------------------|--|--|----------------------------|
|                            | Časté ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) | Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )                         | Není známo**               |
| Poruchy imunitního systému |                                   |  | Anafylaktické/<br>anafylaktoidní reakce,<br>hypersenzitivní reakce | Anafylaktický šok          |
| Poruchy nervového systému  | Bolesti hlavy                     | Parestézie, závratě,<br>porucha chuti      | Křeče, synkopa,<br>hypestezie, třes,<br>parosmie                   | Ztráta vědomí              |
| Poruchy oka                |                                   |  | Poruchy zraku  | Konjunktivitida            |

|  |        |   |  |  |
|--|--------|---|--|--|
| Srdeční poruchy                                      |        | Atrioventrikulární blok prvního stupně, tachykardie   | Myokardiální ischemie, bradykardie   | Srdeční zástava, Kounisův syndrom*** cyanóza   |
| Cévní poruchy  |        | Hypertenze, hypotenze, návaly horka   |  |  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |        |   | Plicní edém, dyspnoe, laryngeální spasmus, sípání, rinitida, kašel   | Respirační selhání, otok hrtanu bronchospasmus |
| Gastrointestinální poruchy                           | Nauzea | Průjem, zvracení, sucho v ústech  | Zvýšené vylučování slin, bolest břicha   | Otok v ústech                                  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |        | Kopřivka, vyrážka včetně erytematózní vyrážky, makulární a makulopapulózní vyrážka, svědění   | Otok obličeje, zvýšené pocení  | Angioedém                                      |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |        |   | Myalgie  |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |        | Proteinurie   |  |  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |        | Horečka, pocit horka, reakce v místě injekce včetně bolesti, zánětu, pálení, pocitu tepla či chladu, nepříjemných pocitů, erytému, parestezie a svědění v místě injekce | Bolest na hrudi, astenie, malátnost, zimnice   | Otok v místě vpichu, puchýřky v místě injekce  |
| Vyšetření  |        | Abnormality na EKG *, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení sérových transamináz, gama-glutamyltransferázy, a kreatininu   | Snížení albuminu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení železa v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi |  |

\* Abnormality na EKG zahrnují prodloužení QT intervalu na EKG, zkrácení QT intervalu na EKG, inverze vlny na elektrokardiogramu T, prodloužení elektrokardiogramu PR, komplexní prodloužení na elektrokardiogramu QRS.

\*\* Vzhledem k tomu, tyto reakce nebyly pozorovány v průběhu klinických studií s 5712 subjekty, nejlepší odhad je, že jejich relativní výskyt je vzácný ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1\ 000$ ).

K popisu určité reakce a jejich příznaků a souvisejících podmínek je používán nevhodnější termín podle MedDRA (verze 16.1).

\*\*\* Alergický akutní koronární syndrom

Laboratorní výsledky však byly většinou pozorovány u pacientů s důkazem předchozí poruchy funkce jater nebo již existujícím metabolickým onemocněním.

Většina těchto příhod byla nezávažná, přechodná a spontánně ustupující bez následků. Nebyla prokázána žádná korelace s věkem, pohlavím či podanou dávkou.

Stejně jako u jiných gadoliniových chelátů byly zaznamenány případy anafylaktických / anafylaktoidních / hypersenzitivních reakcí. Tyto reakce se projeví s různým stupněm závažnosti, včetně anafylaktického šoku a smrti, a postihovaly jeden nebo více orgánových systémů, především respirační, kardiovaskulární a/nebo mukokutánní systémy.

U pacientů s anamnézou křečí, mozkových nádorů nebo metastáz nebo jiných mozkových poruch byly hlášeny křeče po podání přípravku MultiHance (viz bod 4.4).

Zaznamenány byly reakce v místě vpichu injekce způsobené extravazací kontrastního média vedoucí k lokální bolesti nebo pocitu pálení, otok, vznik puchýřů a ve vzácných případech, kdy je lokalizovaný závažný otok, nekróza. Vzácně byla hlášena lokalizovaná tromboflebitida (viz bod 4.4).

Po podání přípravku MultiHance byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF), většinou u pacientů, u nichž byly podány i jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil MultiHance je u dětí a dospělých podobný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Nebyly zaznamenány žádné případy předávkování. Proto ukazatele a symptomy předávkování nejsou charakterizovány. Zdravým dobrovolníkům byly podávány dávky až 0,4 mmol/kg bez jakýchkoli vážných nežádoucích příhod. Dávky překračující schválené dávkování však nejsou doporučovány. V případě předávkování by měl být pacient pečlivě sledován a symptomaticky léčen.

Přípravek MultiHance může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: kontrastní látky; paramagnetické kontrastní látky

ATC kód V08CA 08

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Gadolinium-chelát, dimeglumin-gadobenát, zkracuje longitudinální (T1) a transverzální (T2) dobu relaxace protonů vodíku ve tkáních.

Relaxivita dimeglumin-gadobenátu ve vodném roztoku je  $r_1 = 4,39$  a  $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  při 20 MHz.

Dimeglumin-gadobenát zaznamenává značné zvýšení relaxivity při přechodu z vodného roztoku do roztoků obsahujících sérové proteiny, hodnoty  $r_1$  a  $r_2$  v lidské plazmě byly 9,7 a 12,5.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

U zobrazení jater může přípravek MultiHance zobrazit ložiska, která nebyla viditelná při nekontrastním MRI vyšetření pacientů se známým nebo suspektním karcinomem jater nebo metastázami. Původ lézí zobrazených po kontrastním vyšetření přípravkem MultiHance nebyl ověřen patologicko-anatomickým vyšetřením. Kromě toho tam, kde byl hodnocen účinek na léčbu pacienta, nebylo vždy zobrazení ložisek zvýrazněných po podání kontrastní látky spojováno se změnou v pacientově léčbě.

V játrech vykazuje přípravek MultiHance silné a perzistující rozšíření intenzity signálu normálního parenchymu při T1-váženém zobrazení. Rozšíření intenzity signálu přetrvává na vysokém stupni nejméně po dobu dvou hodin po podání dávek 0,05 nebo 0,10 mmol/kg. Kontrast mezi jaterními lézemi a normálním parenchymem je pozorován téměř okamžitě po injekci bolu (do 2-3 minut) při T1-váženém dynamickém zobrazení. Kontrast má tendenci se snižovat v pozdějším časovém odstupu z důvodu sycení nespecifických lézí.

Postupné vyplavování gadobenátu z ložisek a naopak přetrvávání zvýšené intenzity signálu normálního parenchymu se považuje za příčinu nižšího prahu (vyšší senzitivity) pro detekci nasycených ložisek mezi 40. a 120. minutou po podání přípravku MultiHance.

Data z pivotních studií fáze II a III u pacientů s karcinomem jater ukazují, že ve srovnání s jinými referenčními zobrazeními (např. peroperační ultrasonografie, počítačová tomografická angioportografie - CTAP nebo počítačová tomografie po intraarteriální injekci iodovaného oleje) vykazovala MR vyšetření s podáním přípravku MultiHance průměrnou senzitivitu 95 % a průměrnou specifitu 80 % v detekci karcinomu jater nebo metastáz u pacientů s vysokým podezřením na tuto diagnózu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Modelování lidské farmakokinetiky bylo dobře popsáno za použití biexponenciálního rozkladného modelu. Distribuce se pohybuje mezi 0,085 a 0,117 hod; eliminační poločas mezi 1,17 a 1,68 hod. Celkový distribuční objem pohybující se mezi 0,170 a 0,248 l/kg tělesné hmotnosti ukazuje, že látka je distribuována do plazmy a mezibuněčného prostoru.

Gadobenát je rychle eliminován z plazmy a je vylučován hlavně v moči a v menší míře žlučí. Celková plazmatická clearance pohybující se mezi 0,098 a 0,133 l/hod/kg tělesné hmotnosti a renální clearance pohybující se mezi 0,082 a 0,0104 l/hod/kg tělesné hmotnosti ukazují, že látka je eliminována převážně glomerulární filtrací. Hodnoty plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou (AUC) ukazují statisticky signifikantní lineární závislost na podané dávce. Gadobenát se vylučuje nezměněn močí v množstvích odpovídajících 78% - 94% podané dávky během 24 hodin. Ve stolici byla zajištěna 2 – 4 % z podané dávky.

Narušení hematoencefalické bariéry nebo abnormální vaskularita umožní průnik gadobenátu do ložisek.

Populační farmakokinetická analýza byla provedena z údajů o systémové koncentraci přípravku v průběhu času od 80 subjektů (40 zdravých dospělých dobrovolníků a 40 pediatrických pacientů) ve věku od 2 do 47 let po intravenózním podání dimeglumin-gadobenátu. Kinetiku gadolinia s klesajícím věkem až do 2 let je možno popsat dvoukompartmentovým modelem se standardními alometrickými koeficienty a clearance kreatininu jako kovariátem (odrážejícím rychlost glomerulární filtrace) pro clearance gadolinia. Hodnoty farmakokinetických parametrů (vztahené na dospělou tělesnou hmotnost) odpovídaly dříve zaznamenaným hodnotám pro přípravek MultiHance a fyziologickým procesům, které jsou považovány za základní pro distribuci a eliminaci přípravku MultiHance: distribuce do extracelulární tekutiny (přibližně 15 l u dospělých, neboli 0,21 l/kg) a eliminace glomerulární filtrací (přibližně 130 ml plazmy za minutu u dospělých, neboli 7,8 l/hod a 0,11 l/hod/kg).

Clearance a distribuční objem se u mladších subjektů progresivně snižovaly v důsledku menší velikosti těla. Tento jev může být z velké míry důvodem normalizace farmakokinetických parametrů dle tělesné hmotnosti. Podle této analýzy poskytuje dávkování přípravku MultiHance u pediatrických pacientů, založené na tělesné hmotnosti, podobnou systémovou expozici (AUC) a maximální koncentraci ( $C_{max}$ ), jaké jsou pozorovány u dospělých, a tato analýza potvrzuje, že u pediatrické populace v doporučeném věkovém rozmezí (od 2 let) není nutná úprava dávkování.

Kyselina gadobenová je lineární kontrastní látka obsahující gadolinium (GdCA). Studie prokázaly, že po expozici těmto látkám se gadolinium ukládá v organismu. K retenci dochází v mozku a jiných tkáních a orgánech. Po podání lineárních GdCA to může v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení

intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Zvýšení intenzity signálu a neklinické údaje dokazují, že lineární GdCA uvolňují gadolinium.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií bezpečnostní farmakologie, toxicity opakované dávky, genotoxicity, karcinogenního potenciálu.

Preklinické účinky byly ve skutečnosti pozorovány pouze při expozici považované za značně přesahující maximální expozici u člověka, což nasvědčuje malé klinické významnosti.

Pokusy na zvířatech odhalily nízkou místní toleranci přípravku MultiHance, zvláště v případě náhodného extravazálního podání, kdy je možno pozorovat vážné lokální reakce jako nekrózu či krusty.

Lokální tolerance v případě náhodného intraarteriálního podání nebyla zkoumána, proto je zvláště důležité se ujistit, že i.v. jehla či kanyla byla správně zavedena do žíly (viz bod 4.2).

#### Reprodukční toxicita

Ve studiích na potkanech se neprojevyly žádné účinky na fertilitu, vývoj embrya či plodu při každodenním intravenózním podávání dimeglumin-gadobenátu. U potomků potkanů dále nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na tělesný a behaviorální vývoj. Po opakovaných každodenních dávkách 2,0 mmol/kg/den u králíků byly zaznamenány izolované případy odchylek na skeletu a tři případy malformací (mikroftalmie a/nebo iregularity retiny) v dávkách toxických pro matku. Nejvyšší dávka, při které se neprojevil žádný nežádoucí účinek (NOAEL) u plodů této studie embryofetálního vývoje byla 0,9 mmol / kg / den (což odpovídá 9násobku klinické dávky 0,1 mmol / kg).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po odstranění uzávěru.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Předplněná plastová (průsvitná) injekční stříkačka (cyklický polyolefin), chlorobutylový pryžový píst se zášrubem, potažený materiálem Flurotec, chlorobutylový pryžový uzávěr injekční stříkačky potažený materiálem Flurotec, krabička

Velikost balení: 10, 15, 20 ml.



Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před použitím se ujistěte, že injekční stříkačka a uzávěr nebyly poškozeny, že není roztok zabarvený a že neobsahuje částice.

Jestliže je přípravek MultiHance podáván pomocí injektorového systému, je třeba zlikvidovat všechny propojovací kanyly a eventuální další spojovací části po vyšetření každého pacienta. Instrukce týkající se náhradního materiálu musí být k dispozici od příslušného výrobce.

Oddělitelnou část štítku z injekčních stříkaček je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bracco Imaging Deutschland GmbH  
Max-Stromeyer-Strasse 116  
78467 Konstanz  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

48/227/14-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4.6.2014  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 5. 2024