

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MultiHance 334 mg/ml (0,5 mmol/ml) injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää: 334 mg gadobeenihappoa (0,5 mmol) dimeglumiinisulolana [Gadobenaattidimeglumiini 529 mg = gadobeenihappo 334 mg + meglumiini 195 mg].

10 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 3340 mg (5 mmol) dimeglumiinisulolana [gadobenaattidimeglumiini 5290 mg = gadobeenihappo 3340 mg + meglumiini 1950 mg].

15 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 5010 mg (7,5 mmol) dimeglumiinisulolana [gadobenaattidimeglumiini 7935 mg = gadobeenihappo 5010 mg + meglumiini 2925].

20 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 6680 mg (10 mmol) dimeglumiinisulolana [gadobenaattidimeglumiini 10580 mg = gadobeenihappo 6680 mg + meglumiini 3900].

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä vesiliuos.

Osmolaalisuus 1,97 osmol/kg (37 °C)

Viskositeetti 5,3 mPa.s (37 °C)

pH: 6,9-7,3

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

MultiHance on paramagneettinen tehosteaine, jota käytetään maksan diagnostisessa magneettiresonanssikuvauksessa (MR-kuvaus) aikuisille ja lapsille (yli 2-vuotiaille).

MultiHance-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI) ja kun tarvitaan viivästetyn vaiheen kuvantamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Gadobeenihapon suositeltu annos aikuispotilaille ja lapsille on 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg 0,5 M:stä injektionestettä). Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Tarvittaessa injektio voidaan uusia sellaisilla potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti.

Antotapa

MultiHance tulee käyttää välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen eikä sitä saa laimentaa. Ylijäämä tulee hävittää eikä sitä tule käyttää muihin MR-kuvauksiin.

Ruisku otetaan käyttöön kiertämällä männän varren kierteinen pää myötöpäivään ruiskuun kiinni. Paina mäntää sen jälkeen muutama millimetri poistaaksesi mahdollisen kitkan männän ja ruiskun kammion väliltä. Pidä ruiskua pystyasennossa (ruiskun kärki ylöspäin) ja poista suojuus ruiskun kärjestä aseptisesti. Kiinnitä ruiskuun joko steriili kertakäyttöinen neula tai yhteensopivalla luer-liittimellä varustettu letkusto (5/6) painamalla ja kiertämällä se kiinni.

Kun ruisku on edelleen pystyasennossa, paina mäntää sisäänpäin, kunnes kaikki ilma on poistunut ruiskusta ja neulan kärkeen ilmaantuu pisara injektioestettä tai kunnes letkusto on täysin täyttynyt.

MultiHancen ekstravasaalisen injektion välttämiseksi on varmistettava, että injektioneula tai laskimokanyyli ovat laskimossa oikein.

Injektio annetaan tavanomaista aspiraatiomenetelmää käyttäen.

Valmiste tulee antaa laskimonsisäisesti joko bolusinjektiona tai hitaana injektiona (10 ml/min), ks. taulukko Kuvauksen suorittaminen.

Injektion jälkeen suonta huuhdellaan 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %).

Kuvauksen suorittaminen:

<u>Maksa</u>	<u>Dynaaminen kuvaus:</u>	Välittömästi bolusinjektion jälkeen.
	<u>Viivästetty kuvaus:</u>	40-120 minuutin kuluttua injektioista, riippuen yksilöllisestä kuvaustarpeesta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

MultiHancen käyttöä tulisi välttää potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskevat tiedot kohdasta 4.4).

Jos MultiHancen käyttöä ei voida välttää, annoksen tulisi olla enintään 0,05 mmol/painokilo. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, MultiHance-injektioita ei pidä toistaa ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen niille, joilla maksan toiminta on heikentynyt, sillä maksan vajaatoiminnan todettiin vaikuttavan vain vähän MultiHancen farmakokinetiikkaan.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulisi noudattaa käytettäessä vanhuksille (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

MultiHance-valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

MultiHance on vasta-aiheinen

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet allergisia reaktioita tai haittavaikutuksia muista gadoliniumkelaateista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diagnostisten tehosteaineiden, kuten MultiHancen, käyttö tulee rajoittaa sairaaloihin tai klinikoille, joissa on tehohoitohenkilökuntaa ja elvytyslaitteisto nopeasti saatavilla.

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti 15 minuuttia injektion jälkeen, jolloin useimmat vakavat reaktiot tapahtuvat. Potilaan on oltava sairaalaympäristössä tunnin ajan injektion jälkeen.

Yleiset ja hyväksytyt MR-kuvauksen turvallisuusohjeet ovat voimassa myös MultiHancea käytettäessä. Potilaita, joilla on ferromagneettisia esineitä, kuten tahdistin tai aneurysmaklipsi, ei voi tutkia MR-kuvauksella.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on sydän- tai verisuonisairaus.

Epilepsia- tai aivovammapotilailla todennäköisyys kourituksiin saattaa olla kohonnut tutkimuksen aikana. Varoimenpiteet (esim. potilaan tarkkailu) ovat tarpeen tutkittaessa näitä potilaita, ja tarvittava välineistö sekä lääkitys mahdollisten kouristusten nopeaan hoitoon on oltava saatavilla.

Gadobeenihappoa ei saa käyttää intratekaalisesti. Intratekaalisen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, henkeä uhkaavista ja kuolemaan johtaneista tapauksista, joihin on liittynyt pääasiassa neurologisia reaktioita (esim. kooma, enkefalopatia, kouristukset).

Gadobeenihapon annon jälkeen gadoliniumia saattaa kertyä aivoihin ja muihin elimistön kudoksiin (luustoon, maksaan, munuaisiin, ihoon), jolloin se saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Kliinisiä seurauksia ei tunneta. Gadobeenihapon käytön mahdollisia diagnostisia etuja ja riskiä, että gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin, on punnittava potilailla, jotka tarvitsevat toistuvia kuvauksia.

Yliherkkyysoireet

Kuten muillakin gadoliniumkelaateilla, huomioon on aina otettava yliherkkyysoireiden, mukaan lukien vakavien, henkeä uhkaavien tai kuolemaan johtavien anafylaktisten ja anafylaktoidisten reaktioiden, mahdollisuus, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin todettu astma tai muita allergisia häiriöitä. Reaktiot voivat liittyä yhteen tai useampaan elinjärjestelmään, mutta useimmiten ne liittyvät hengityselimiin, kardiovaskulaariseen järjestelmään ja/tai ihoon ja limakalvoihin.

Ennen MultiHance-valmisteen antamista on varmistauduttava siitä, että yliherkkyysoireiden hoitoon tarvittavaa koulutettua henkilökuntaa ja lääkkeitä on saatavilla.

Merkityksetön määrä bentsyylialkoholia (<0,2 %) saattaa vapautua gadobenaattidimeglumiinista säilytyksen aikana. Tästä huolimatta MultiHancea ei tule antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä bentsyylialkoholille. MultiHancen annetaan erittyä vähintään 7 tunnin ajan ennen seuraavaa kontrastitehostettua kuvausta, mikä pätee muihinkin gadoliniumkelaatteihin.

Varovaisuutta on noudatettava MultiHancen suonensisäisen annostelun aikana paikallisen ekstravasaation välttämiseksi. Jos nestettä vuotaa suonen ulkopuolelle, tilanne on paikallisten oireiden kehittyessä arvioitava ja hoidettava asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Munuaisten vajaatoiminta

Ennen MultiHance-hoidon aloittamista on suositeltavaa, että kaikki potilaat tutkitaan mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan varalta laboratoriotutkimuksella.

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Maksansiirtopotilaat ovat erityisen alttiita, koska akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys tässä ryhmässä on korkea. Koska on mahdollista, että MultiHance voi aiheuttaa NSF:a, sitä tulisi tästä syystä välttää potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavissa ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä.

Hemodialyysi pian MultiHancen annon jälkeen voi olla tarpeen MultiHancen poistamiseen elimistöstä. Ei ole näyttöä, joka tukisi hemodialyysihoidon aloittamista NSF:n estoon tai hoitoon potilaille, jotka eivät vielä saa hemodialyysihoitoa.

Vanhukset

Koska gadobenaattidimeglumiinin munuaispuhdistuma voi olla vanhuksilla alhaisempi, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat munuaisten vajaatoiminnan varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu MultiHancen kliinisen tuotekehityksen aikana, eikä yhteisvaikutuksia ole raportoitu kliinisten tutkimusten aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Gadolinium-pohjaisten varjoaineiden, mukaan lukien gadobeenihapon, käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Gadolinium voi läpäistä istukan. Ei tiedetä, liittyykö gadoliniumille altistumiseen sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta toistetuilla korkeilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

MultiHancea ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa gadobenaattidimeglumiinilla.

Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä (ks. kohta 5.3).

Normaaleja hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolesta. Lääkärin ja imettävän äidin on harkittava, jatketaanko rintaruokintaa tai lopetetaanko se 24 tunniksi MultiHance-annostelun jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

MultiHance-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu MultiHancen kliinisten tutkimusten aikana.

	Kliiniset tutkimukset			Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutusseuranta
Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Esiintymistiheys tuntematon**
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, yliherkkyysoireet	Anafylaktinen sokki
Hermosto	Päänsärky	Harhatuntemus, heitehuimaus, makuaistin muutos	Kouristus, pyörtyminen, tuntoaistin heikentyneisyys, vapina, hajuharha	Tajunnan menetys
Silmät			Näön heikentyminen	Konjunktiviitti
Sydän		Ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, takykardia	Myokardiaalinen iskemia, bradykardia	Sydänpysähdys, Kounisin oireyhtymä***, syanoosi

	Kliiniset tutkimukset			Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutusseuranta
Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintymistiheys tuntematon**
Verisuonisto		Hypertensio, hypotensio Punastuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pulmonaarinen edeema, hengenahdistus, laryngospasmi, hengityksen vinkuminen, riniitti, yskä	Hengityksen vajaatoiminta, kurkunpään turvotus, hypoksia, bronkospasmi
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Ripuli, oksentelu, suun kuivuminen	Syljen liikaeritys, vatsa kipu	Suun turvotus
Iho ja ihonalainen kudus		Urtikaria, ihottuma (myös punoittava), makulaarinen ja makulopapulaarinen ihottuma, kutina	Kasvojen turvotus, lisääntynyt hikoilu	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia	
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kuumotus, injektio-paikan reaktiot, mukaan lukien injektio-kohdan kipu, tulehdus, kirvely, lämmön ja kylmän tai epämukavuuden tunne, punoitus, parestesia ja kutina	Rintakipu, Astenia, huonovointisuus, vilunväreet	Injektiokohdan turvotus, injektio-paikan rakkulat
Tutkimukset		Epänormaali EKG*, kohonnut bilirubiiniarvo, kohonnut seerumin transaminaasi-, GGT- ja kreatiniiniarvot	Veren albumiinin lasku, kohonnut AFOS-arvo, suurentunut veren rautapitoisuus, kohonnut laktaasihydrogenaasiarvo	

* Epänormaaliiin EKG:hen sisältyvät QT-ajan pidentyminen ja lyhentyminen, T-aallon kääntymä, PR-välin piteneminen ja QRS-ajan pidentyminen.

** Koska vaikutuksia ei todettu kliinisissä tutkimuksissa 5712 potilaalla, suhteellinen esiintyvyys on arvioitu harvinaiseksi (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tietyn haittavaikutuksen ja sen oireiden sekä siihen liittyvien tilojen kuvaamiseen on käytetty parhaiten soveltuvinta MedDRA-termistöä (versio 16.1).

***Allergisesta reaktiosta johtuva äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä

Laboratoriolöydökset on useimmiten tavattu potilailta, joilla on aiemmin ollut maksan vajaatoimintaa tai jokin aineenvaihduntaan liittyvä sairaus.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä ja ne hävisivät itsestään ilman pysyviä haittavaikutuksia. Viitteitä korrelaatiosta iän, sukupuolen tai annoksen välillä ei todettu.

Kuten muillakin gadoliniumkelaateilla, anafylaktisia/anafylaktoidisia/yliherkkyysoireita on raportoitu. Nämä ilmenivät vakavuudeltaan eriasteisina, sisältäen anafylaktisen sokin ja kuoleman, ja vaikuttivat yhteen tai useampaan elintoimintoon, useimmiten hengitysteihin, sydän- ja verisuonijärjestelmään ja/tai limakalvoihin ja ihoon.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuksia, aivokasvain tai -metastaaseja tai muita aivoihin liittyviä häiriöitä, on raportoitu kouristuksia MultiHancen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Varjoaineen ekstravasaatiosta johtuvia injektioipaikan reaktioita kuten paikallista kipua tai kuumotusta, turvotusta, vesirakkuloita ja nekroosia (harvoissa tapauksissa, joissa on ollut voimakasta paikallista turvotusta), on raportoitu.

Myös paikallisia laskimontukkotulehduksia on raportoitu harvoin ((ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Yksittäisiä tapauksia nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu MultiHancen käytön yhteydessä potilailla, joille on annettu myös muita gadoliniumia sisältäviä varjoaineita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	
	Kliiniset tutkimukset	
	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Hermosto		Heitehuimaus
Silmät		Silmäkipu, silmäluomien turpoaminen
Verisuonisto		Punastuminen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, lisääntynyt hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Rintakipu, injektiokohdan kipu, kuume

Yllä olevassa taulukossa esitetyt, kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset MultiHancea saaneilla pediatrisilla potilailla eivät olleet vakavia. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen todetut haittavaikutukset viittaavat siihen, että MultiHancen turvallisuusprofiili on lapsilla ja aikuisilla samanlainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu ja siksi yliannostuksen oireet eivät ole tiedossa. Terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 0,4 mmol/kg:n annoksia ilman mitään vakavia haittavaikutuksia.

Hyväksytyyn annoksen ylittämistä ei kuitenkaan suositella. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla ja antaa oireenmukaista hoitoa.

MultiHance voidaan poistaa hemodialyysillä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että hemodialyysi soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisyyn.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paramagneettiset kuvausaineet, ATC-koodi: V08CA08.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Gadoliniumkelaatti, gadobenaattidimeglumiini, lyhentää kudoksen veden protonin pituussuuntaista (T1) ja poikittaista (T2) relaksaatioaikaa.

Gadobenaattidimeglumiinin relaksiivisuus vesiliuoksissa on $r_1 = 4,39$ ja $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 20 MHz:ssä.

Gadobenaattidimeglumiinin relaksiivisuudet suurenevat selvästi siirryttäessä vesiliuoksista seerumin proteiineja sisältäviin liuoksiin. Vastaavat arvot plasmassa ovat $r_1 = 9,7$ ja $r_2 = 12,5$.

Kliininen teho ja turvallisuus

Maksan kuvauksessa MultiHancen avulla voidaan nähdä sekä todetussa että epäillyssä maksasyövässä tai etäpesäkkeitä muodostavassa syövässä sellaisia leesioita, jotka eivät tule näkyviin tehostamattomalla MR-kuvauksella. Kontrastin lisäyksen avulla esiintulleiden leesioiden luonnetta ei ole selvitetty patologist-anatomisin menetelmin. Kun menetelmän vaikutusta potilaiden saamaan hoitoon arvioitiin, havaittiin että varjoaineen avulla löydetty uudet leesiot eivät aina kuitenkaan vaikuttaneet potilaan saamaan hoitoon.

MultiHance lisää T1-painotteisessa kuvaamisessa huomattavasti signaalin intensiteettiä maksan normaalissa parenkyymissä. Tämä signaalin intensiteetin lisäys jatkuu voimakkaana ainakin kahden tunnin ajan 0,05 tai 0,1 mmol/kg annoksen jälkeen. Kontrasti fokaalisten maksaleesioiden ja normaalin parenkyymien välillä tulee esille melkein välittömästi bolusinjektion jälkeen (2-3 minuutin kuluttua) dynaamisessa T1-painotteisessa kuvaamisessa. Kontrasti heikkenee ajan myötä epäspesifien leesioiden tehostumisen vuoksi. Kuitenkin 40-120 minuutin kuluttua MultiHancen annosta leesioiden havaitseminen tehostuu ja leesiokohdan havaitsemiskynnys alenee, koska MultiHance on huuhtoutunut leesioista, mutta normaalissa parenkyymissä signaali on jatkuvasti voimistunut.

Tiedot keskeisistä faasin II ja III tutkimuksista maksasyöpäpotilailla osoittavat, että MultiHancellä tehostetuissa kuvissa MR-kuvien keskimääräinen herkkyys oli 95 % ja spesifisyys 80 % potilailla, joilla vahvasti epäiltiin maksasyöpää tai maksametastaaseja, verrattuna muihin kuvausmenetelmiin (esim. intraoperatiivinen ultraääni, tietokonetomografinen angioportografia (CTAP) tai jodatun öljyn intra-arteriaalisen annon jälkeinen tietokonetomografia).

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisillä kaksitilamalli kuvaa hyvin farmakokinetiikkaa. Jakaantumisen puoliintumisaika on 0,085-0,117 tuntia ja eliminaation vastaavasti 1,17-1,68 tuntia. Näennäinen kokonaisjakaantumistilavuus 0,170-0,248 litraa/kg osoittaa, että valmiste on jakaantunut sekä plasmassa että ekstraseellulaaritalaan.

Gadobenaatti-ioni poistuu nopeasti plasmasta ja eliminoituu pääasiassa virtsaan ja vähäisessä määrin sappeen. Kokonaispuhdistuma 0,098-0,113 litraa/kg ja munuaispuhdistuma 0,082-0,104 litraa/kg osoittavat, että valmiste eliminoituu enimmäkseen glomerulusfiltraatiolla. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo osoittavat tilastollisesti merkitsevää lineaarista riippuvuutta annettuun annokseen. Gadobenaatti-ionia erittyvä muuttumattomana virtsaan määrä, joka vastaa 78-94 % injisoidusta annoksesta 24 tunnin aikana. 2-4 % annoksesta poistuu ulosteen mukana.

Veri-aivoesteen vaurio tai epänormaali verisuonitus sallii gadobenaatti-ionin kulkeutumisen leesioon.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 80 koehenkilöltä (40 tervettä aikuista vapaaehtoista ja 40 pediatria potilasta, iältään 2-47-vuotiaita) saadusta systeemisestä lääkkeen konsentraatio-aika-datasta gabobenaattidimeglumiinin laskimoannostelun jälkeen.

Gadoliniumin kinetiikkaa yli 2-vuotiailla voidaan kuvata kaksitilamallilla standardeilla allometrisilla kertoimilla ja kreatiinipuhdistuman kovarianttivaikutuksella (heijastaen glomerulusfiltraationopeutta) gadoliniumpuhdistumaan.

Farmakokineettisten parametrien arvot (verrattuna aikuisen painoon) olivat yhteneväisiä aiemmin MultiHance-valmisteella saatuihin arvoihin ja oletettuun MultiHance-valmisteen jakautumisen ja eliminoitumisen fysiologiaan: jakautuminen ekstrasellulaariseen (noin 15 l aikuisessa tai 0,21 l/kg) ja eliminaatio glomerulusfiltraation kautta (noin 130 ml plasmää/ minuutti aikuisilla tai 7,8 l/h ja 0,11 l/h/kg).

Puhdistuma ja jakautumistilavuus laskivat enemmän nuoremmilla koehenkilöillä heidän pienemmästä koostaan johtuen. Vaikutuksen voi ottaa huomioon normalisoimalla farmakokineettiset parametrit painon suhteen.

Tähän analyysiin perustuen MultiHance-valmisteen annostelu painon mukaan pediatria potilailla antaa samanlaisen systeemisen altistuksen (AUC) ja enimmäiskonsentraation (C_{max}) kuin aikaisemmin on aikuisilla raportoitu. Näin ollen annoksen muuttaminen pediatria potilailla ei ole tarpeen ehdotetussa ikäryhmässä (2-vuotiaat ja vanhemmat).

Gadobeenihappo on lineaarinen gadoliniumia sisältävä varjoaine. Tutkimukset ovat osoittaneet, että elimistöön kertyy gadoliniumia, kun potilas altistuu gadoliniumia sisältäville varjoaineille. Gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin ja elimiin. Lineaaristen gadoliniumia sisältävien varjoaineiden kohdalla tämä voi aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Signaalin intensiteetti lisääntyy, ja ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että lineaarisista gadoliniumia sisältävistä varjoaineista vapautuu gadoliniumia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin ainoastaan altistuksissa, jotka ylittivät suurimman ihmisille tarkoitetun annostuksen, joten tällä ei ole merkitystä kliinisen käytön yhteydessä.

Eläinkokeissa MultiHancen paikallinen siedettävyyden osoittautui heikoksi. Tahattomassa laskimon ulkopuolelle tapahtuneessa injektiossa voitiin todeta vakavia paikallisia reaktioita, kuten nekroosia ja rupeutumista.

Tahattoman intra-arteriaalisen annon paikallista toleranssia ei tutkittu, joten on erittäin tärkeää, että injektioneula tai laskimokanyyli asetetaan suoneen oikein (ks. kohta 4.2).

Raskaus ja imetys

Eläinkokeissa ei ilmennyt alkion tai sikiön kehitykseen liittyviä epäsuotuisia vaikutuksia, kun gadobenaattidimeglumiinia annettiin suonensisäisesti päivittäin rotille. Rottien jälkeläisissä ei myöskään havaittu mitään fyysisiä poikkeavuuksia tai käyttäytymishäiriöitä. Toistuvien päivittäisten annosten jälkeen kaniineissa raportoitiin yksittäisiä selkärangan muutostapauksia ja kaksi viskeraalista epämuodostumistapausta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta lääke tulee käyttää välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

- 10, 15 ja 20 ml injektioneeste, joka on täytetty läpinäkyvään muoviseen (syklinen polyolefiini) kerta-annosruiskuun, jossa on klooributyylistä valmistettu kuminen mäntä ja suojus.
- Annosteluvälineet: 15 ja 20 ml:n esitäytetty ruisku, 20 ml:n ruisku (polypropyleeniä), liitin, jossa kolmitiehana (polykarbonaattia), piikki (ABS/polypropyleeni), 20 G:n turvakatetri.
- Annosteluvälineet: 15 ja 20 ml:n esitäytetty ruisku, ruisku automaatti-injektoria varten (115 ml:n ruisku (polyetylenitereftalaattia/polykarbonaattia), liitin (PVC:tä/polykarbonaattia/polypropyleeniä/silikonia), piikki (ABS)), 20 G:n turvakatetri.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Tarkista ennen käyttöä, ettei pakkaus tai suljin ole vioittunut, liuos ei ole värjäytynyt eikä siinä ole mitään hiukkasia.

Ruiskun päällä oleva irrotettava jäljitystarra tulisi liimata potilastietoihin, jotta käytetty gadolinium-varjoaine voidaan jäljittää tarkasti. Myös käytetty annos tulisi dokumentoida. Jos käytössä on sähköinen potilastietojärjestelmä, tulee valmisteen nimi, eränumero ja annos kirjata potilastietoihin.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco Imaging S.p.A.
via Egidio Folli, 50
Milano
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23183

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MultiHance 334mg/ml (0,5 mmol/ml) injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 334 mg (0,5 mmol) som dimegluminsalt [gadobenatdimeglumin 529 mg = gadobensyra 334 mg + meglumin 195 mg].

10 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 3340 mg (5 mmol) som dimegluminsalt [gadobenatdimeglumin 5290 mg = gadobensyra 3340 mg + meglumin 1950 mg].

15 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 5010 mg (7.5 mmol) som dimegluminsalt [gadobenatdimeglumin 7935 mg = gadobensyra 5010 mg + meglumin 2925].

20 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 6680 mg (10 mmol) som dimegluminsalt [gadobenatdimeglumin 10580 mg = gadobensyra 6680 mg + meglumin 3900].

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.
Klar, färglös till svagt gulaktig vattenlösning.

Osmolalitet 1,97 osmol/kg (37°C)

Viskositet 5,3 mPa.s (37°C)

pH: 6,9 - 7,3

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är avsett endast för diagnostisk användning.

MultiHance är ett paramagnetiskt kontrastmedel för användning vid diagnostisk magnetisk resonanstomografi (MRT) av levern hos vuxna och barn (över 2 års ålder).

MultiHance ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås utan-
kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT) och när fördröjd fasavbildning krävs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av gadobensyra hos vuxna och barn är 0,05 mmol/kg kroppsvikt (0,1 ml/kg av 0,5 M injektionslösning). Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Vid behov kan injektionen upprepas hos personer med normal njurfunktion.

Administreringsätt

MultiHance ska användas omedelbart efter förpackningen har öppnats och ska ej spädas. All oanvänd produkt ska kasseras och får ej användas för andra MR-avbildningar.

Sprutan aktiveras genom att skruva kolvstångens gängade ände medurs på sprutan. Därefter tryck kolven några millimeter framåt för att avlägsna eventuell friktion mellan kolven och sprutcyllindern. Håll sprutan i upprätt position (sprutspetsen uppåt) och avlägsnas skyddshatten aseptiskt från sprutspetsen. Fäst antingen en steril engångsnål eller en slang (5/6) med en kompatibel luer-anslutning på sprutan genom att trycka och vrida den. Med sprutan fortfarande upprätt tryck kolven inåt tills all luft har kommit ut ur sprutan och en droppe injektionsvätska dyker upp vid nålspetsen eller tills slangen är helt fylld.

För att undvika extravasal injektion av MultiHance, det måste säkerställas att injektionsnålen eller venkanylen är korrekt insatt i en ven.

Injektionen fullföljs efter sedvanlig aspirationskontroll.

Produkten ska ges intravenöst antingen som en bolusinjektion eller som en långsam injektion (10 ml/min), se tabell "Avbildning".

Injektionen ska följas av sköljning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Avbildning:

<u>Lever</u>	<u>Dynamisk avbildning:</u>	omedelbart efter bolusinjektionen.
	<u>Fördröjd avbildning:</u>	mellan 40 och 120 min efter injektionen beroende på de individuella avbildningsbehoven.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Användning av MultiHance ska undvikas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT (se information om nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Om användning av MultiHance inte kan undvikas, ska dosen inte överstiga 0,05 mmol/kg kroppsvikt. Eftersom information om upprepad administrering saknas, ska injektioner med MultiHance inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion eftersom nedsatt leverfunktion hade liten effekt på farmakokinetiken av MultiHance.

Äldre (över 65 år)

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

Pediatrik population

Ingen dosjustering anses vara nödvändig.

MultiHance rekommenderas inte till barn under 2 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

MultiHance är kontraindicerat hos:

- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter som tidigare har haft allergiska reaktioner mot eller biverkningar orsakade av andra gadoliniumkelater.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av diagnostiska kontrastmedel, såsom MultiHance, ska begränsas till sjukhus eller kliniker med personal för intensivvård ochåterupplivningsutrustning som är lätt tillgängliga.

Patienter ska övervakas noga 15 minuter efter injektionen, eftersom de flesta allvarliga reaktioner sker under denna tid. Patienten ska förbli inom sjukhusområdet under 1 timme efter injektionen.

Allmänna och vedertagna säkerhetsprocedurer som krävs vid magnetresonanstomografi gäller också vid användning av MultiHance. Patienter med ferromagnetiska föremål, såsom pacemaker eller aneurysmklämma, kan inte undersökas med MR-avbildning.

Försiktighet måste iaktas hos patienter med kardiovaskulär sjukdom.

Hos patienter med epilepsi eller hjärnskada kan sannolikhet för konvulsioner vara förhöjd under undersökningen. Försiktighetsåtgärder (t.ex. övervakning av patienten) är nödvändiga när dessa patienter undersöks och utrustning och medicinering för snabb behandling av eventuella konvulsioner ska finnas tillgängliga.

Gadobensyra får inte användas intratekalt. Allvarliga, livshotande och fatala fall, främst med neurologiska reaktioner (t.ex. koma, encefalopati, krampanfall), har rapporterats med intratekal användning.

Efter administrering av gadobensyra kan gadolinium ansamlas i hjärnan och andra kroppsvävnader (skelett, lever, njurar, hud), varigenom det kan orsaka dosberoende förstärkning i T1-viktade signalen i hjärnan och särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Kliniska följder är okända. De eventuella diagnostiska fördelarna med att använda gadobensyra hos patienter som kommer att behöva upprepade avbildningar ska vägas mot risken för ansamling av gadolinium i hjärnan och andra vävnader.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom med andra gadoliniumkelater ska risken för överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga, livshotande eller dödliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner, alltid tas i beaktning, speciellt hos patienter som har en bakgrund av astma eller andra allergiska störningar. Reaktionerna kan involvera ett eller flera organsystem, men mest i det respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana systemet.

Före administrering av MultiHance ska det säkerställas att utbildad personal och läkemedel är tillgängliga för att behandla överkänslighetsreaktioner.

Obetydliga mängder bensylalkohol (<0,2 %) kan frigöras från gadobenatdimeglumin under förvaring. Icke desto mindre bör MultiHance inte ges till patienter med känslighet för bensylalkohol. MultiHance får utsöndras i minst 7 timmar före nästa kontrastförstärkt avbildning, vilket gäller även andra gadoliniumkelater.

Försiktighet ska utövas för att undvika lokal extravasation under intravenös administrering av MultiHance. Om lokala reaktioner utvecklas till följd av vätskan läcker ut ur venen, ska de utvärderas och behandlas på ett lämpligt sätt (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Nedsatt njurfunktion

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

Nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Levertransplantationspatienter är särskilt känsliga på grund av den höga incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Eftersom det är möjligt att MultiHance kan orsaka NSF, bör användning undvikas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte tillgänglig utan kontrastförstärkt MR.

Hemodialys snart efter administrering av MultiHance kan vara nödvändigt för att avlägsna MultiHance från kroppen. Det finns inga belegg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som ännu inte får hemodialys behandling.

Äldre

Eftersom renal clearance av gadobenatdimeglumin kan vara lägre hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts under den klinisk produktutvecklingen av MultiHance och inga interaktioner har rapporterats under kliniska prövningar.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data från användning av gadoliniuminnehållande kontrastmedel inklusive gadobensyra hos gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan passera placentan. Det är okänt om exponering för gadolinium har något samband med negativa effekter hos fostret.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt 5.3). MultiHance ska inte användas under graviditet om inte den gravida patientens kliniska tillstånd kräver behandling med gadobenatdimeglumin.

Amning

Kontrastmedel som innehåller gadolinium utsöndras i mycket små mängder i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Vid normala terapeutiska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av små utsöndringsmängder i bröstmjolk och dålig tarmabsorption. Läkaren och den ammande modern ska besluta om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av MultiHance.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under de kliniska prövningarna av MultiHance.

Organsystem	Kliniska prövningar			Övervakning av biverkningar efter marknadsföring
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens**
Immun-systemet			Anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner, överkänslighets- reaktioner	Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nerv- systemet	Huvudvärk	Parestesi, svindel, smakförändringar	Kramper, synkope, hypoestesi, tremor, parosmi	Medvetslöshet
Ögon			Synnedstättning	Konjunktivit
Hjärtat		1:a gradens atrioventrikulärt block, takykardi	Myokardiell ischemi, bradykardi	Hjärtstopp, Kounis syndrom***, cyanos
Blodkärl		Hypertension, hypotension, rodnad		
Andningvägar, bröstorg och mediastinum			Lungödem, dyspné, laryngospasm, pipande andning, rinit, hosta	Andningssvikt, strupödem, hypoxi, bronkospasm

Organsystem	Kliniska prövningar			Övervakning av biverkningar efter marknadsföring
	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens**
Magtarm-kanalen	Illamående	Diarré, kräkningar, muntorrhet	Ökad salivutsöndring, buksmärta	Munödem
Hud och subkutan vävnad		Urtikari, utslag (inklusive erytematösa utslag), makulära och makulopapulära utslag, klåda	Ödem i ansiktet, ökad svettning	Angioödem
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Myalgi	
Njurar och urinvägar		Proteinuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, brännande känsla, reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta, inflammation, svidande känsla, värmekänsla, köldkänsla, känsla av obehag, erytem, parestesi och klåda	Bröstmärta, asteni, illamående, rysningar	Svullnad vid injektionsstället, vesiklar vid injektionsstället
Undersökningar		Avvikande EKG*, förhöjt bilirubinvärde, förhöjda transaminaser, gamma-glutamyltransferas och kreatinin i serum	Minskning av albumin i blodet, ökning av alkaliska fosfataser, ökning av järn i blodet, ökning av laktasdehydrogenas	

*Avvikande EKG inkluderar QT-förlängning, QT-förkortning, T-vågsinversion, PR-förlängning och QRS-komplexförlängning.

**Eftersom dessa reaktioner inte observerades under kliniska prövningar med 5712 patienter, uppskattas den relativa förekomsten vara sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Den mest lämpliga MedDRA-terminologin (version 16.1) har använts för att beskriva en viss biverkning och dess symtom samt relaterade tillstånd.

***Allergiskt akut koronart syndrom

Laboratoriefynd iaktogs främst hos patienter som har haft nedsatt leverfunktion eller någon metabol sjukdom.

De flesta av dessa biverkningar var milda och övergående och de försvann spontant utan permanenta biverkningar. Det fanns inga tecken på korrelation till ålder, kön eller given dos.

Liksom för andra gadoliniumkelater har anafylaktiska/anafylaktoida/överkänslighetsreaktioner rapporterats. Dessa reaktioner manifesterades med olika allvarlighetsgrad ända till anafylaktisk chock och död, och de påverkade en till flera livsfunktioner, mest i det respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana systemet.

Hos patienter som tidigare har haft kramper, hjärntumör, hjärnmetastas eller andra hjärnrelaterade störningar, har kramper rapporterats efter administrering av MultiHance (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Reaktioner vid injektionsstället på grund av extravasation av kontrastmedlet så som lokal smärta, brännande känsla, svullnad, blåsbildning och nekros (i sällsynta fall vid allvarlig lokal svullnad) har rapporterats. I sällsynta fall har även lokal tromboflebit rapporterats (se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet).

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av MultiHance hos patienter som också har fått andra kontrastmedel som innehåller gadolinium (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Organsystem	Biverkningar	
	Kliniska prövningar	
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Centrala och perifera nervsystemet		Svindel
Ögon		Ögonsmärta, ögonlocksödem
Blodkärl		Rodnad
Magtarmkanalen	Kräkning	Buksmärta
Hud och subkutan vävnad		Utslag, ökad svettning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Bröstmärta, smärta vid injektionsstället, feber

De ovan listade biverkningarna som rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med MultiHance under kliniska prövningar var inte allvarliga. De biverkningar som observerats efter marknadsföring indikerar att säkerhetsprofilen för MultiHance är liknande hos barn och vuxna.

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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats, och därför är inga symtom på överdos kända. Doser upp till 0,4 mmol/kg har givits till friska frivilliga, utan att några allvarliga biverkningar uppkommit. Överskridande av den godkända dosen rekommenderas dock inte. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och behandlas symtomatiskt.

MultiHance kan elimineras med 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: V08CA08.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Gadoliniumkelatet, gadobenatdimeglumin, förkortar den longitudinella (T_1) och den transversella (T_2) relaxationstiden i vävnadens vattenprotoner.

Gadobenatdimeglumins relaxivitet i vattenlösningar är: $r_1 = 4,39$ och $r_2 = 5,56$ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ vid 20 Mhz.

Relaxiviteterna för gadobenatdimeglumin ökas kraftigt vid övergång från vattenlösningar till lösningar som innehåller serumproteiner. Motsvarande värden i human plasma är $r_1 = 9,7$ och $r_2 = 12,5$.

Klinisk effekt och säkerhet

Vid avbildning av levern kan MultiHance användas för att avslöja lesioner i både diagnostiserad och misstänkt levercancer eller metastaserande cancer som inte förekommer vid icke-kontrastförstärkt MR-avbildning. Karaktären hos de lesioner som synliggörs efter kontrastförstärkning med MultiHance har inte verifierats genom patologisk-anatomisk undersökning. När man utvärderade effekten av metoden på behandlingen som patienterna fick, observerade man att de nya lesionerna som hittades med kontrastmedlet inte alltid påverkade patientens behandling.

I T_1 -vägd avbildning ökar MultiHance signifikant signalintensiteten i normalt parenkym i levern. Denna ökning av signalintensiteten fortsätter att vara stark i minst två timmar efter en dos av 0,05 eller 0,1 mmol/kg. Kontrasten mellan fokala leverlesioner och normalt parenkym ses nästan omedelbart efter bolusinjektion (efter 2 - 3 minuter) i dynamisk T_1 -viktad avbildning. Kontrasten minskar över tiden på grund av intensifiering av icke-specifika lesioner. 40 till 120 minuter efter administrering av MultiHance är det lättare att detektera lesionerna och detekteringströskeln sänks, eftersom MultiHance har spolats från lesionerna men i det normala parenkymet har signalen kontinuerligt förstärkts.

Data från de pivotala fas II och fas III studierna med levercancerpatienter indikerar att MRT-bilder förstärkta med MultiHance hade en medelkänslighet på 95 % och medelspecificitet på 80 % hos patienter med en stark misstanke om levercancer eller levermetastaser i jämförelse med andra avbildningsmetoder (t. ex. intraoperativt ultraljud, datortomografisk angio-portografi (CTAP) eller datortomografi efter intra-arteriell administrering av jodolja).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humanfarmakokinetiken har beskrivits väl med en biexponentiell modell. Halveringstiden för distribution varierar mellan 0,085 och 0,117 timmar och för elimination mellan 1,17 och 1,68 timmar. Den apparenta totala distributionsvolymen, som varierar mellan 0,170 och 0,248 l/kg kroppsvikt, indikerar att beredningen distribueras både i plasman och i det extracellulära rummet.

Gadobenatjonen elimineras snabbt från plasma och elimineras huvudsakligen i urinen och i mindre utsträckning i gallan. Totalclearance som varierar mellan 0,098 och 0,113 l/kg kroppsvikt och renal clearance som varierar mellan 0,082 och 0,104 l/kg kroppsvikt, indikerar att beredningen huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration. Plasmakoncentrationen och AUC-värdet visar statistiskt signifikant linjär dosberoende kinetik. Gadobenatjonen utsöndras oförändrad i urinen i mängder som motsvarar 78 % - 94 % av injicerad dos inom 24 timmar. 2 % till 4 % av dosen utsöndras med avföringen.

Skadad blod-hjärnbarriär eller abnorm vaskularisering gör det möjligt för gadobenatjonen att passera in i lesionen.

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på systemiska läkemedelskoncentrationstiddata från 80 försökspersoner (40 friska vuxna frivilliga och 40 barn i åldern 2 till 47 år) efter intravenös administrering av gadobenatdimeglumin.

Gadoliniums kinetik hos patienter över 2 år kan beskrivas med en två-kompartiment modell med standard allometrisk koefficienter och den kovarianta effekten av kreatininclearance (återspeglar glomerulär filtreringshastighet) på gadoliniumclearance.

Värden av farmakokinetiska parametrar (jämfört med kroppsvikten hos vuxna) överensstämmer med tidigare erhållna värden och den antagna fysiologin för distribution och eliminering av MultiHance: distribution i extracellulärvätska (cirka 15 l hos en vuxen eller 0,21 l/kg) och eliminering genom glomerulär filtration (cirka 130 ml plasma per minut hos en vuxen eller 7,8 l/h och 0,11 l/h/kg).

Clearance och distributionsvolym minskade mer hos yngre försökspersoner på grund av deras mindre kroppsstorlek. Effekten kan beaktas genom normalisering av de farmakokinetiska parametrarna med avseende på vikt.

På basis av denna analys resulterar viktbaserad dosering av MultiHance till pediatrika patienter i en liknande systemisk exponering (AUC) och maximal koncentration (C_{max}) som tidigare rapporterats hos vuxna. Därför är dosjustering inte nödvändig hos den pediatrika populationen i den föreslagna åldersgruppen (2 år och äldre).

Gadobensyra är ett linjärt kontrastmedel som innehåller gadolinium. Studier har visat att gadolinium ansamlas i kroppen när en patient exponeras för gadoliniuminnehållande kontrastmedel. Gadolinium ansamlas i hjärnan samt andra vävnader och organ. Med de linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedlen kan detta orsaka dosberoende öknings i T1-viktad signalintensitet i hjärnan och särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Signalintensiteten ökar och icke-kliniska data har visat att gadolinium frisätts från linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Prekliniska effekter sågs endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt högre än den maximala exponeringen för människor, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning

Djurförsök visade en dålig lokal tolerans för MultiHance. Vid oavsiktlig paravenös injektion kunde allvarliga lokala reaktioner som nekros och sårkorpsbildning observeras.

Lokal tolerans vid oavsiktlig intra-arteriell administrering har inte undersökts, varför det är särskilt viktigt att injektionsnål eller venkanyl blir korrekt införd i en ven. (se avsnitt 4.2).

Graviditet och amning

I djurstudier uppkom inga ogynnsamma effekter på embryo- eller fosterutvecklingen efter daglig intravenös administrering av gadobenatdimeglumin till råttor. Inte heller observerades några fysiska avvikelser eller beteendestörningar hos råttornas avkomma. Efter upprepade dagliga doser till kaniner rapporterades enstaka fall av ryggradsförändringar och två fall av visceral missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Från mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter att förpackningen har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 10 ml, 15 ml och 20 ml injektionsvätska i transparent spruta av plast (cyklisk polyolefin) för engångsdosering med gummikolv av klorobutyl och skyddshatt.
- Förpackning med administreringsutrustning: 15 och 20 ml förfylld spruta, 20 ml spruta (polypropen), kontakt del med en 3-vägs avstängningskran (polykarbonat), pigg (ABS/polypropen), 20 G säkrad kateter.
- Förpackning med administreringsutrustning: 15 och 20 ml förfylld spruta, spruta för automatisk injektor (115 ml spruta (polyetentereftalat/polykarbonat), kontakt del (PVC/polykarbonat/polypropen/silikon), pigg (ABS), 20 G säkrad kateter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Kontrollera före användning att förpackningen och förslutningen inte är skadad, att lösningen inte är missfärgad och att det finns inga partiklar i lösningen.

Den avtagbara spårningsetiketten på sprutan ska fästas på patientjournalen så att det använda gadolinumkontrastmedlet kan spåras exakt. Dosen som används bör också dokumenteras. Om elektroniska patientjournaler används ska produktnamn, batchnummer och dos registreras i patientjournalen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bracco Imaging S.p.A
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23183

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.5.2024