

## MULTIHANCE

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MultiHance 529 mg/ml, solution injectable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient : acide gadobénique 334 mg (0,5 M) sous forme de sel de diméglumine. [529 mg de gadobénate de diméglumine = 334 mg d'acide gadobénique + 195 mg de diméglumine].

5 ml de solution contient : acide gadobénique 1670 mg (2,5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [2645 mg de gadobénate de diméglumine = 1670 mg d'acide gadobénique + 975 mg de diméglumine].

10 ml de solution contient : acide gadobénique 3340 mg (5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [5290 mg de gadobénate de diméglumine = 3340 mg d'acide gadobénique + 1950 mg de diméglumine].

15 ml de solution contient : acide gadobénique 5010 mg (7,5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [7935 mg de gadobénate de diméglumine = 5010 mg d'acide gadobénique + 2925 mg de diméglumine].

20 ml de solution contient : acide gadobénique 6680 mg (10 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [10580 mg de gadobénate de diméglumine = 6680 mg d'acide gadobénique + 3900 mg de diméglumine].

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse limpide, incolore, remplie dans des flacons de verre incolore.

Osmolalité à 37°C : 1,970 Osmol/kg

Viscosité à 37°C : 5,3 mPa.s.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

MultiHance est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique diagnostique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 2 ans).

MultiHance ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

###### Posologie

La dose recommandée pour acide gadobénique chez les patients adultes et les enfants est de 0,05 mmol/kg de la masse corporelle, soit 0,1 mL/kg de la solution 0,5 mol/L. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

Si nécessaire, l'injection peut être répétée chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

#### Mode d'administration

MultiHance doit être introduit dans la seringue immédiatement avant l'injection et ne doit pas être dilué. Tout reliquat éventuel doit être jeté et ne doit pas être utilisé pour d'autres examens IRM.

Pour diminuer le risque d'extravasation de MultiHance dans les tissus mous environnants, il est conseillé de s'assurer de la bonne disposition de l'aiguille ou de la canule dans la veine.

Le produit doit être administré par voie intraveineuse soit en bolus soit en injection lente (10 ml/min), voir le tableau d'acquisition des images post-contraste.

L'injection doit être suivie d'un bolus de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

#### Acquisition d'imagerie post-contraste :

Foie	<u>Imagerie dynamique</u>	<u>Immédiatement après l'injection en bolus</u>
	<u>Imagerie tardive</u>	Entre 40 et 120 minutes après l'injection (IRM retardée), en fonction des besoins individuels d'imagerie.

#### Populations particulières

##### Insuffisants rénaux

L'administration de MultiHance doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir l'information sur l'insuffisance rénale mentionnée dans la section 4.4). Si l'administration de MultiHance ne peut pas être évitée, la dose ne devra pas dépasser 0,05 mmol/kg de poids corporel. En raison de l'absence d'information sur les administrations répétées, les injections de MultiHance ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

##### Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car l'insuffisance hépatique a peu d'effet sur la pharmacocinétique de MultiHance.

##### Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

##### Enfants

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

L'utilisation de MultiHance n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans.

### **4.3 Contre-indications**

MULTIHANCE est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'effet indésirable liés à d'autres chélates de gadolinium.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de produits de contraste diagnostiques tels que MultiHance doit être réservée aux hôpitaux ou cliniques dont le personnel est formé à la prise en charge des urgences et dans lesquels le matériel de réanimation cardio-respiratoire est rapidement disponible.

Les patients doivent être maintenus sous surveillance étroite durant les 15 minutes suivant l'injection, puisque la majorité des réactions graves surviennent dans cette période. Le patient devra rester en environnement hospitalier pendant l'heure suivant l'injection.

Les procédures habituelles de sécurité en imagerie par résonance magnétique doivent être appliquées lors de l'emploi de MultiHance, en particulier l'exclusion de tout patient porteur de matériel ferromagnétique (pace-makers ou clips vasculaires par exemple).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire.

La probabilité de convulsions lors de l'examen peut être plus élevée chez des patients souffrant d'épilepsie ou de lésions au cerveau. La prudence est nécessaire lors de l'examen de ces patients (par exemple: surveillance du patient) et l'équipement et les médicaments nécessaires au traitement rapide de possibles convulsions doivent être disponibles.

L'acide gadobénique ne doit pas être administré par voie intrathécale. Des réactions graves, pouvant engager le pronostic vital et ayant entraîné la mort dans certains cas, principalement des réactions neurologiques (p. ex., coma, encéphalopathie, convulsions), ont été signalées en cas d'administration intrathécale.

Après administration d'acide gadobénique, le gadolinium peut être retenu dans le cerveau et dans d'autres tissus du corps (os, foie, reins, tissu cutané) et peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. Les conséquences cliniques sont inconnues. Les avantages diagnostiques possibles de l'utilisation de gadobénate de diméglumine chez les patients qui nécessiteront des examens répétés doivent être évalués au regard du risque potentiel de dépôt de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus.

#### Réaction d'hypersensibilité

Comme avec d'autres chélates de gadolinium, la possibilité d'une réaction, y compris les réactions anaphylactiques et anaphylactoides graves, mortelles, ou fatales impliquant un ou plusieurs systèmes de l'organisme, essentiellement les systèmes respiratoires, cardio-vasculaires et / ou cutanéomuqueux, doit toujours être envisagée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'autres maladies allergiques.

Avant l'administration de MultiHance, s'assurer de la disponibilité en personnel formé et médicaments pour traiter des réactions d'hypersensibilité.

Des quantités négligeables d'alcool benzylique (< 0,2%) peuvent être relarguées par le gadobénate de diméglumine durant son stockage. Néanmoins, MultiHance ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'allergie à l'alcool benzylique.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, un délai de 7 heures devra être respecté avant toute nouvelle IRM avec produit de contraste afin de permettre l'élimination de MultiHance par l'organisme.

Etre prudent afin d'éviter une extravasation locale lors de l'administration intraveineuse de MultiHance. Si une extravasation a lieu, évaluer et traiter si nécessaire en cas de réactions locales (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

#### Insuffisance rénale

**Avant l'administration de MultiHance, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.**

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique

(clairance de la créatinine < 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec MultiHance, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de MultiHance pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

#### Sujets âgés

L'élimination rénale du gadobénate de diméglumine pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Au cours du développement clinique de MultiHance, aucune étude spécifique d'interaction n'a été menée. Cependant, il n'a pas été rapporté d'interaction entre MultiHance et d'autres médicaments durant les essais cliniques.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium, y compris de l'acide gadobénique, chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (voir rubrique 5.3). MultiHance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadobénate de diméglumine.

##### Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de MultiHance.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

MultiHance n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours du développement clinique de MultiHance.

Système classe- organe	Essais cliniques			Surveillance après commercialisati on
	Fréquent (≥1/100 - <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1.000 - <1/100)	Rare (≥1/10.000 - <1/1.000)	Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique / anaphylactoïde, Réaction d'hypersensibilité	Choc anaphylactique
Manifestations neurologiques	Céphalées	Paresthésies, Sensations vertigineuses, Dysgueusie	Convulsions, Syncope, Hypoesthésie, Tremblements, Parosmie	Perte de conscience
Troubles oculaires			Altération de la vision	Conjonctivite
Troubles cardiaques		Bloc auriculo- ventriculaire du 1 <sup>er</sup> degré, Tachycardie	Ischémie myocardique, Bradycardie	Arrêt cardiaque, Syndrome de Kounis***, Cyanose
Manifestations vasculaires		Hypertension artérielle, hypotension artérielle, Bouffées congestives		
Manifestations respiratoires, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire, Dyspnée, Laryngospasme, Sifflements respiratoires, Rhinite, Toux	Insuffisance respiratoire, Œdème laryngé, Hypoxie, Bronchospasme
Troubles gastro- intestinaux	Nausée	Diarrhée, Vomissement, Sécheresse buccale	Augmentation de la salivation, Douleurs abdominales	Œdème de la bouche
Manifestations cutanées et sous- cutanées		Urticaire, éruption cutanée y compris éruption érythémateuse, éruption maculaire et maculo- papuleuse, Prurit	Œdème de la face, Hypersudation	Angioedème
Manifestations musculaires, ostéoarticulaires et du tissu conjonctif			Myalgie	
Troubles rénaux et manifestations urinaires		Protéinurie		

Système classe- organe	Essais cliniques			Surveillance après commercialisation
	Fréquent (≥1/100 - <1/10)	Peu Fréquent (≥1/1.000 - <1/100)	Rare (≥1/10.000 - <1/1.000)	Fréquence indéterminée**
Manifestations générales et au point d'injection		Fièvre, Sensation de chaleur, Réaction au point d'injection y compris douleur au site d'injection, Inflammation, Brûlure, Chaleur, Froid, Gêne, Érythème, Paresthésies et Prurit	Douleur thoracique, Asthénie, Malaise, Frissons	Gonflement au point d'injection, vésicules au site d'injection
Anomalies des examens paracliniques		Anomalies de l'électrocardiogram me*, Augmentation de la bilirubine sanguine, Augmentation des taux sériques des transaminases, de la gamma glutamyl transférase et de la créatinine	Diminution de l'albumine sanguine, Augmentation des phosphatase alcalines, augmentation du fer sanguin, augmentation de la lactico- déshydrogénase	

\*Les anomalies de l'électrocardiogramme comprennent l'allongement de l'intervalle QT, le raccourcissement de l'intervalle QT, l'inversion de l'onde T, la prolongation de l'intervalle PR, le complexe QRS prolongé.

\*\*Étant donné que les réactions n'ont pas été observées durant les essais cliniques réalisés sur 5712 patients, la meilleure estimation est que leur fréquence relative est rare (≥ 1 / 10.000 à <1/1000).

Le terme MedDRA (version 16.1) le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction et ses symptômes et affections apparentées.

\*\*\* Syndrome allergique coronarien aigu

Les anomalies biologiques ont été essentiellement observées chez des patients présentant une insuffisance hépatique connue ou une maladie métabolique sous-jacente.

Dans la plupart des cas, il s'agissait d'événements non-graves, transitoires et qui ont régressé spontanément sans séquelle. Aucune corrélation n'a pu être établie avec l'âge, le sexe ou la dose administrée.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes / d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions se manifestent avec différents degrés de sévérité, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et aux décès, et mettent en jeu un ou plusieurs systèmes du corps, principalement les systèmes respiratoires, cardiovasculaires, et/ou cutanéomuqueux.

Chez les patients ayant des antécédents de convulsions, de tumeurs cérébrales ou de métastases, ou d'autres troubles cérébraux, des convulsions ont été rapportés après administration de MultiHance. (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des réactions au point d'injection, consécutives à une extravasation du produit de contraste, entraînant localement une douleur ou une sensation de brûlure, voire une tuméfaction, un décollement cutané ou, dans de rares cas de tuméfaction locale sévère, une nécrose ont également été rapportées.

Une thrombophlébite locale a également été reportée dans de rares cas (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec MultiHance chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

Système classe-organe	Effets indésirables	
	Essais cliniques	
	Fréquent (>1/100 - <1/10)	Peu fréquent (>1/1.000 - <1/100)
Manifestations neurologiques		Sensations vertigineuses
Troubles oculaires		Douleurs oculaires, Œdème des paupières
Manifestations vasculaires		Bouffées congestives
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Douleurs abdominales
Manifestations cutanées et sous-cutanées		Éruption cutanée, Hypersudation
Manifestations générales et au point d'injection		Douleur thoracique, Douleur au site d'injection, Fièvre

Les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques traités par MultiHance au cours des essais cliniques et présentés sous forme de tableaux ci-dessus n'étaient pas graves. Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance post-commercialisation indiquent que le profil de sécurité de MultiHance est similaire chez les enfants et les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été constaté. Par conséquent, les signes et les symptômes du surdosage n'ont pas été identifiés. Des doses allant jusqu'à 0,4 mmol/kg ont été administrées chez le volontaire sain sans qu'aucun événement indésirable grave ne soit constaté. Cependant, l'emploi de doses supérieures aux doses recommandées est déconseillé. En cas de surdosage, une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique doivent être mis en place.

MultiHance peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Produit de contraste paramagnétique code ATC V 08CA08

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le chélate du gadolinium, gadobénate de diméglumine, raccourcit le temps de relaxation longitudinale (T1) et celui de la relaxation transversale (T2) des protons de l'eau des tissus.

Les relaxivités du gadobénate de diméglumine en solution aqueuse sont  $r_1=4,39$  et  $r_2=5,56 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  à 20 MHz.

Lors du passage d'une solution aqueuse à une solution contenant des protéines sériques, la relaxivité du gadobénate de diméglumine s'accroît de façon importante : dans le plasma humain,  $r_1$  et  $r_2$  atteignent des valeurs respectivement égales à 9,7 et à 12,5  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

#### Efficacité et sécurité clinique

Dans l'imagerie hépatique, MultiHance permet de détecter des lésions non visualisées lors de l'examen IRM sans contraste, chez des patients atteints ou suspectés d'être porteurs de carcinome hépatique primitif ou secondaire. La nature des lésions visualisées après rehaussement du contraste par MultiHance n'a pas été contrôlée par examen anatomo-pathologique. De plus, lors de l'évaluation de la prise en charge du patient, la mise en évidence des lésions après administration du produit n'a pas toujours conduit à une modification de la prise en charge.

MultiHance entraîne une augmentation importante et durable de l'intensité du signal sur les images T1 pondérées dans le parenchyme hépatique normal. L'augmentation de l'intensité du signal persiste à des niveaux élevés pendant au moins deux heures après l'administration de doses de 0,05 ou de 0,10 mmol/kg. Le contraste entre les lésions hépatiques focalisées et le parenchyme normal s'observe presque immédiatement après l'injection en bolus (dans les 2 - 3 minutes) sur les images dynamiques T1 pondérées. Ensuite, le contraste tend à diminuer aux temps tardifs, à cause de l'augmentation de l'intensité non spécifique de la lésion.

On estime toutefois que la disparition progressive de MultiHance des lésions, associée à la persistance d'une intensité élevée du signal dans le parenchyme hépatique normal, permet d'obtenir une meilleure visualisation des lésions et un seuil de détection plus bas de la localisation des lésions, durant la période comprise entre 40 et 120 minutes après l'administration de MultiHance.

Les données des études pivots de phase II et III chez des patients atteints d'un cancer du foie montrent que, comparativement à d'autres modalités d'imagerie (par ex. ultrasonographie peropératoire, angioportographie scannérisée (CTAP) ou tomographie numérisée après administration intra-artérielle de produit iodé), les images obtenues avec MultiHance en IRM avaient une sensibilité moyenne de 95% et une spécificité moyenne de 80% en ce qui concerne la détection d'un cancer hépatique ou de métastases chez les patients suspects d'en être porteurs.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique humaine a été décrite en utilisant un modèle de décroissance biexponentielle.

Les demi-vies apparentes de distribution et d'élimination sont respectivement comprises entre 0,085 et 0,117 heure, et entre 1,17 et 1,68 heures. Le volume total apparent de distribution, compris entre 0,170 et 0,248 l/kg de poids corporel, indique que le composé se distribue dans le plasma et dans l'espace extracellulaire.

L'ion gadobénate est rapidement éliminé du plasma et excrété essentiellement dans les urines et, dans une moindre mesure, dans la bile.

La clairance plasmatique totale, comprise entre 0,098 et 0,133 l/h.kg de poids corporel, et la clairance rénale, comprise entre 0,082 et 0,104 l/h.kg de poids corporel, indiquent que le composé est principalement éliminé par filtration glomérulaire. La concentration plasmatique et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) montrent une relation linéaire statistiquement significative avec la dose administrée. 78-94% de la dose injectée d'ion gadobénate sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures qui suivent l'administration intraveineuse. 2 à 4% de la dose sont éliminés dans les fèces.

La rupture de la barrière hémato-encéphalique ou une vascularisation anormale permettent la pénétration de l'ion gadobénate dans la lésion.

L'analyse pharmacocinétique a porté sur les données de concentration systémique du produit en fonction du temps chez 80 sujets (40 adultes volontaires sains et 40 enfants) âgés de 2 à 47 ans, après administration intraveineuse de gadobénate de diméglumine. La cinétique du gadolinium, jusqu'à l'âge de 2 ans peut être décrite par un modèle bicompartimental avec des coefficients allométriques standards et un effet de covariance de la clairance à la créatinine (reflétant le taux de filtration glomérulaire) sur la clairance du gadolinium. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (rapportées au poids corporel d'un adulte) sont cohérentes avec les valeurs précédemment rapportées pour MultiHance et avec la physiologie sous-jacente de distribution et d'élimination de MultiHance considérée : distribution dans le liquide extracellulaire (environ 1,5 l chez l'adulte ou 0,2 l/kg) et élimination par filtration glomérulaire (environ 130 ml de plasma par minute chez l'adulte ou 7,8 l/h et 0,11 l/h/kg). La clairance et le volume de distribution diminuent progressivement chez le sujet jeune du fait de la moindre taille corporelle. Cet effet peut être largement pris en compte en normalisant les paramètres pharmacocinétiques en fonction du poids corporel. Sur cette base, la posologie de MultiHance chez l'enfant, en fonction du poids corporel, entraîne une exposition systémique (ASC) et une concentration maximale (Cmax) similaires à celles rapportées pour l'adulte et confirme qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'enfant dans la tranche d'âge proposée (2 ans et plus).

Acide gadobénique est un produit de contraste gadoliné linéaire. Des études ont montré qu'après exposition aux produits de contraste gadolinés, le gadolinium est retenu dans le corps. Ceci inclut une rétention dans le cerveau et dans d'autres tissus et organes. Avec les produits de contraste gadolinés linéaires, ceci peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. L'intensité du signal augmente et les données non cliniques montrent que du gadolinium est libéré des produits de contraste gadolinés linéaires.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène. En effet, les événements observés au cours des études précliniques sont survenus à des doses dépassant beaucoup celles utilisées chez l'homme et ont donc une significativité clinique faible.

Les essais chez l'animal ont montré une faible tolérance locale du MULTIHANCE, surtout en cas d'extravasation accidentelle, avec des réactions locales sévères, à type de nécroses et d'escarres.

La tolérance locale en cas d'administration intra-artérielle accidentelle n'a pas été étudiée ; c'est pourquoi il est particulièrement important de s'assurer que l'aiguille ou la canule est correctement positionnée dans la veine (voir rubrique posologie et mode d'administration).

### **Grossesse et allaitement**

Au cours des études chez le rat, aucun effet délétère sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été observé après administration intraveineuse quotidienne de gadobénate de diméglumine.

Par ailleurs, aucun effet indésirable sur le développement physique et comportemental n'a été observé.

Cependant, après administration quotidienne répétée chez le lapin, des cas isolés d'anomalies du squelette et deux cas de malformations viscérales ont été rapportés.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilité**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après avoir été aspiré dans la seringue.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

- 5 ml, 10 ml, 15 ml et 20 ml de solution aqueuse limpide, en flacon de verre incolore type I) avec bouchon en élastomère, capsule d'aluminium et capuchon de polypropylène.
- Kit avec nécessaire d'administration : flacon de 15 et 20 ml, seringues pour résonance magnétique avec injecteur automatique ((seringue de 65 ml (polyéthylène téréphtalate/polycarbonate), seringue de 115 ml (polyéthylène téréphtalate/polycarbonate), raccord (PVC/polycarbonate/polypropylène/silicone), 2 perforateurs (ABS)), cathéter sécurisé 20G.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Instructions particulières d'élimination et manipulation.**

MultiHance ne doit être introduit dans la seringue qu'immédiatement avant emploi et ne doit pas être dilué. Avant emploi, contrôler le produit et s'assurer que le récipient et le système de fermeture n'ont pas été endommagés, que la solution n'est pas colorée et qu'aucune particule n'est visible.

Lorsque MultiHance est administré à l'aide d'un injecteur automatique, les tubulures de connexion vers le patient et les matériels à usage unique doivent être éliminés après l'examen de chaque patient. Les instructions des fabricants des matériels doivent être également respectées.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

Pour usage unique seulement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE LA MISE SUR LE MARCHÉ**

Bracco Imaging Deutschland GmbH

Max-Stromeyer-Straße 116  
78467 Konstanz  
Allemagne

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Belgique**

MultiHance 5 ml : BE199963  
MultiHance 10 ml : BE199972  
MultiHance 15 ml : BE199981  
MultiHance 20 ml : BE199997

### **Luxemburg**

MultiHance 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml : 1998100004

Numéro national

MultiHance 5 ml : 0254713  
MultiHance 10 ml : 0254727  
MultiHance 15 ml : 0254731  
MultiHance 20 ml : 0254744

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 février 1999  
Date de dernier renouvellement : 21 juillet 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour : 05/2024  
Date d'approbation : 06/2024