

MULTIHANCE®
Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
MULTIHANCE® 0,5 M soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Un ml di soluzione iniettabile contiene: acido gadobenico 334 mg (0,5 M) come sale di dimeglumina.[gadobenato dimeglumina 529 mg = acido gadobenico 334 mg + meglumina 195 mg] 5 ml di soluzione iniettabile contengono: acido gadobenico 1670 mg (2,5 mmol) come sale di dimeglumina [gadobenato dimeglumina 2645 mg = acido gadobenico 1670 mg + meglumina 975 mg] 10 ml di soluzione iniettabile contengono: acido gadobenico 3340 mg (5 mmol) come sale di dimeglumina [gadobenato dimeglumina 5290 mg = acido gadobenico 3340 mg + meglumina 1950 mg] 15 ml di soluzione iniettabile contengono: acido gadobenico 5010 mg (7,5 mmol) come sale di dimeglumina [gadobenato dimeglumina 7935 mg = acido gadobenico 5010 mg + meglumina 2925 mg] 20 ml di soluzione iniettabile contengono: acido gadobenico 6680 mg (10 mmol) come sale di dimeglumina [gadobenato dimeglumina 10580 mg = acido gadobenico 6680 mg + meglumina 3900 mg] Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile. Soluzione acquosa limpida contenuta in flaconcini di vetro incolore. Osmolarità a 37°C: 1,97 osmol/kg. Viscosità a 37°C: 5,3 mPa.s.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico. MultiHance® è un mezzo di contrasto paramagnetico utilizzato nella diagnostica per immagini in risonanza magnetica (RM) del fegato negli adulti e nei bambini (di età superiore a 2 anni) MultiHance® deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto, e quando è necessaria l'acquisizione di immagini in fase tardiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia: La dose raccomandata di acido gadobenico nei pazienti adulti e nei bambini è 0,05 mmol/kg di peso corporeo (0,1 mL/kg della soluzione 0,5 M). Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.Se necessario, l'iniezione può essere ripetuta in soggetti con funzionalità renale normale.

Modo di somministrazione: MultiHance® deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso senza essere diluito. Eventuali residui del prodotto devono essere eliminati e non sono più utilizzabili per successivi esami RM. Per ridurre al minimo i potenziali rischi di stravasamento di MultiHance® nei tessuti molli, è importante assicurarsi che l'ago o la cannula per uso endovenoso sia correttamente inserita in una vena. Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa in bolo o per iniezione lenta (10 mL/min), vedere la tabella dell'acquisizione delle immagini post-contrasto. L'iniezione deve essere seguita da un lavaggio con soluzione iniettabile di Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Table with 3 columns: Acquisition of post-contrast images, Organ, Imaging type, Timing.

Popolazioni speciali
Pazienti con compromissione della funzionalità renale L'uso di MultiHance® deve essere evitato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR<30ml/min/1,73m²), e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato a meno che l'informazione diagnostica non sia essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere le informazioni sulla compromissione della funzionalità renale nel paragrafo 4.4). Se l'uso di MultiHance® non può essere evitato, la dose non deve essere superiore a 0,05 mmol/kg di peso corporeo. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di MultiHance® non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni. Pazienti con compromissione della funzionalità epatica Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica dal momento che questa condizione ha un'influenza trascurabile sulla farmacocinetica di MultiHance®. Anziani (a partire dai 65 anni d'età) Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). Popolazione in età pediatrica Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. L'uso di MultiHance® non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.3 Controindicazioni MultiHance® è controindicato in: pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Pazienti con precedenti episodi di allergie o reazioni avverse ad altri chelati di gadolinio. - 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego L'uso di mezzi di contrasto diagnostici quali MultiHance® deve essere effettuato solo all'interno di strutture ospedaliere o di strutture cliniche dotate del personale necessario a trattamenti intensivi di emergenza e della strumentazione per la rianimazione cardiopolmonare. I pazienti devono essere mantenuti sotto attenta sorveglianza per 15 minuti dopo l'iniezione perché la maggior parte delle reazioni gravi avviene in questo periodo. Il paziente deve rimanere in ambiente ospedaliero per un'ora dopo l'iniezione. Per l'uso di MultiHance® vanno applicate le comuni procedure di sicurezza usate per l'imaging eseguito con risonanza magnetica, in particolare occorre escludere la presenza di oggetti ferromagnetici quali ad esempio pace-maker o clip per aneurismi. Da utilizzare con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari. In pazienti affetti da epilessia o da lesioni cerebrali la probabilità che si verifichino convulsioni può aumentare durante la procedura diagnostica. Pertanto sono necessarie precauzioni nell'esaminare questi pazienti (per esempio, il monitoraggio del paziente) e devono essere disponibili le apparecchiature ed i farmaci da utilizzare per il trattamento di urgenza di eventuali convulsioni. L'acido gadobenico non deve essere utilizzato per via intratecale. Con l'utilizzo intratecale sono stati segnalati casi gravi, potenzialmente fatali e fatali, principalmente con reazioni neurologiche (ad es. coma, encefalopatia, convulsioni). Dopo la somministrazione di acido gadobenico, il gadolinio può essere trattenuto nel cervello e in altri tessuti dell'organismo (ossa, fegato, reni, cute) e determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. Le conseguenze cliniche non sono note. I possibili vantaggi diagnostici dell'uso di acido gadobenico in pazienti che necessitano di scansioni ripetute devono essere valutati in rapporto al potenziale deposito di gadolinio nel cervello e in altri tessuti.

Reazioni da ipersensibilità
Come per tutti gli altri chelati di gadolinio, occorre tener presente la possibilità dell'insorgenza di una reazione anafilattica grave, pericolosa o fatale e di reazioni anafilattoidi, che coinvolgono uno o più apparati soprattutto l'apparato respiratorio, cardiovascolare e mucocutaneo, in particolare in pazienti con storia di asma o di altre patologie allergiche. Prima della somministrazione di MultiHance® occorre essere sicuri di aver a disposizione personale e trattamenti specializzati per trattare le reazioni di ipersensibilità. Piccole quantità di alcool benzilico (<0,2%) potrebbero essere rilasciate dal gadobenato dimeglumina durante la conservazione. MultiHance® quindi non deve essere utilizzato da pazienti con un'accertata sensibilizzazione all'alcool benzilico. Come altri chelati di gadolinio, una RM con mezzo di contrasto non deve essere effettuata nelle 7 ore successive ad un esame con MultiHance®, per permettere una sufficiente eliminazione di MultiHance® dal corpo. Esercitare cautela al fine di evitare lo stravasamento locale durante la somministrazione endovenosa di MultiHance®. In caso di stravasamento, se si sviluppa una reazione locale, si deve valutare e trattare in maniera adeguata (vedere paragrafo 4.8, Effetti indesiderati).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Prima della somministrazione di MultiHance®, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali con test di laboratorio. Sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni agenti di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR <30ml/min/1,73m²). I pazienti che hanno subito trapianto di fegato sono esposti a rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF dopo la somministrazione di MultiHance®, nei pazienti con insufficienza renale severa e nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato, l'uso del prodotto deve essere evitato a meno che le informazioni diagnostiche risultino essere essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto. L'emodialisi subito dopo la somministrazione di MultiHance® può essere utile per rimuovere MultiHance® dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non già in trattamento con emodialisi.

Anziani
Dal momento che negli anziani la clearance renale del gadobenato dimeglumina può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre i pazienti a partire dai 65 anni di età a screening della funzionalità renale. - 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione Non sono stati effettuati studi di interazione con altri prodotti durante gli studi clinici condotti su MultiHance®; pur tuttavia non sono stati segnalati effetti di interazione con altri farmaci durante gli studi clinici. - 4.6 Gravidanza ed allattamento Gravidanza I dati sull'utilizzo di mezzi di contrasto a base di gadolinio, compreso acido gadobenico in donne in gravidanza sono limitati. Il gadolinio può attraversare la placenta. Non è noto se l'esposizione a gadolinio sia associata ad eventi avversi nel feto. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità

riproduttiva ad alte dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3). MultiHance® non deve essere usato durante la gravidanza, se non quando le condizioni cliniche della donna richiedano l'uso del gadobenato dimeglumina. **Allattamento** Gli agenti di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in piccole quantità (vedere paragrafo 5.3). Alle dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per almeno 24 ore dopo l'esame. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** MultiHance® non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. - **4.8 Effetti indesiderati** Durante la fase degli studi clinici con MultiHance® sono stati evidenziati i seguenti effetti indesiderati.

Classificazione per sistemi ed organi	Studi clinici			Sorveglianza post-marketing
	Effetti comuni (≥1/100, <1/10)	Effetti non comuni (≥ 1/1,000, <1/100)	Effetti rari (≥1/10,000, <1/1,000)	Frequenza non Nota**
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche/ anafilattoidi, reazioni da ipersensibilità	Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia, vertigini, alterazione del gusto	Convulsioni, sincope, ipoestesia, tremore, parosmia	Perdita di coscienza
Patologie dell'occhio			Indebolimento visivo	Congiuntivite
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare di primo grado, tachicardia	Ischemia del miocardio, bradicardia	Arresto cardiaco, Sindrome di Kounis*** cianosi
Patologie vascolari		Iperensione, ipotensione, vampate di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema polmonare, dispnea, laringospasmo, sibili, rinite, tosse	Insufficienza respiratoria, edema laringeo, ipossia, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, vomito, secchezza delle fauci	Ipersecrezione salivare, dolore addominale	Edema della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, eruzione cutanea che include eruzione eritematosa, maculare e maculopapulare, prurito	Edema del viso, sudorazione aumentata	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico, e del tessuto connettivo			Mialgia	
Patologie renali ed urinarie		Proteinuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione		Piressia, sensazione di caldo, reazioni nel sito d'iniezione, che includono dolore al sito di iniezione, infiammazione, bruciore, sensazione di caldo, di freddo, di fastidio, eritema, parestesia e prurito	Dolore al torace, astenia, malessere, brividi	Gonfiore del sito di iniezione, vesciche nel sito di iniezione
Esami diagnostici		Anomalie dell'elettrocardiogramma*, aumento del valore di bilirubina nel sangue, aumento di transaminasi, gamma glutamil-transferasi e della creatinina sierica	Diminuzione dell'albumina nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina, aumento del ferro nel sangue e della lattato deidrogenasi	

* Le Anomalie dell'elettrocardiogramma includono il prolungamento del QT, l'accorciamento del QT, l'inversione dell'onda T, il prolungamento del tratto PR, il prolungamento del complesso QRS.

** Dal momento che le reazioni non sono state osservate durante gli studi clinici con 5712 soggetti, la miglior stima della loro frequenza è rara (≥1/10,000, <1/1,000). È stata usata la versione MedDRA più appropriata (versione 16.1) per descrivere una reazione ed i suoi sintomi e condizioni patologiche correlate.

***Sindrome allergica coronarica acuta

In seguito alla somministrazione di MultiHance®, le modificazioni sono però state osservate soprattutto nei pazienti con precedenti alterazioni della funzionalità epatica o preesistenti malattie metaboliche. La maggior parte di questi eventi è risultata non grave, transitoria e si è risolta spontaneamente senza effetti residui. Non è stata evidenziata correlazione con l'età, il sesso o la dose somministrata. Come per altri chelati del gadolinio, sono state riportate reazioni di ipersensibilità/anafilattiche/anafilattoidi. Tali reazioni si sono manifestate con diversi gradi di severità fino a raggiungere lo shock anafilattico o la morte del paziente ed hanno coinvolto uno o più apparati, prevalentemente l'apparato respiratorio, cardiovascolare e/o mucocutaneo. In pazienti con una storia di convulsioni, tumori o metastasi cerebrali, o altre patologie cerebrali, si sono verificate convulsioni in seguito alla somministrazione di MultiHance® (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Sono state riportate reazioni al sito di iniezione dovute allo stravasamento del mezzo

di contrasto che possono portare a un dolore locale o bruciore, gonfiore e vescicolazione e, in casi rari, quando il gonfiore locale è di entità grave, alla necrosi. Sono stati riportati rari casi di tromboflebiti localizzate (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Casi isolati di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) sono stati riportati in associazione con la somministrazione di MultiHance® in pazienti a cui sono stati co-somministrati altri agenti di contrasto a base di gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	
	Studi clinici	
	Effetti Comuni (≥1/100, <1/10)	Effetti Non comuni (≥1/1000, <1/100)
Patologie del sistema nervoso		Vertigine
Patologie dell'occhio		Dolore agli occhi edema palpebrale
Patologie vascolari		Rossore
Patologie gastrointestinali	Vomito	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Aumento della sudorazione
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione		Dolore al torace Dolore al sito di iniezione Piressia

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse riportate fra i pazienti pediatrici trattati con MultiHance® durante gli studi clinici ed inserite nella precedente tabella non sono reazioni gravi. Le reazioni avverse identificate durante la sorveglianza post-marketing indicano che il profilo di sicurezza di MultiHance® è simile negli adulti e nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio e non è quindi stato possibile identificarne i segni e i sintomi. Dosi fino a 0,4 mmol/kg sono state somministrate a volontari sani, senza che si verificasse alcun serio evento avverso. Tuttavia, dosi eccedenti lo specifico dosaggio approvato non sono raccomandate. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e sottoposto a trattamento sintomatico. MultiHance® può essere rimosso mediante emodialisi. Tuttavia non ci sono dati che supportino un uso efficace dell'emodialisi nella prevenzione della Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC V08CA08. **Meccanismi d'azione ed effetti farmacodinamici** Il chelato di gadolinio, gadobenato di dimeglumina, accorcia il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti. Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono r1 = 4,39 e r2 = 5,56 mM⁻¹s⁻¹ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine seriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di r1 e r2 sono rispettivamente 9,7 e 12,5. **Efficacia e sicurezza clinica** Nell'*imaging* del fegato MultiHance® può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette. La natura delle lesioni identificate dopo indagine con MultiHance® non è stata poi verificata con esame anatomico-patologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di MultiHance® non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente. Nel fegato MultiHance® determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmol/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate. Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di una intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale. Si ritiene che, il progressivo washout di MultiHance® dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentono di ottenere una migliore identificazione ed una riduzione della soglia dimensionale di identificazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di MultiHance®. Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con MultiHance®, evidenziano una sensibilità media del 95% e una spe-

cificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasonografia intraoperatoria, angioportografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Il comportamento farmacocinetico nell'uomo è ben descritto usando un modello di decadimento bi-esponenziale. L'emivita apparente di distribuzione e di eliminazione sono rispettivamente comprese tra 0,085 e 0,117 ore e tra 1,17 e 1,68 rispettivamente. Il volume di distribuzione apparente totale, compreso tra 0,170 e 0,248 L/kg di peso corporeo, indica che il composto si distribuisce nel plasma e nello spazio extracellulare. Lo ione gadobenato viene rapidamente rimosso dal plasma ed è eliminato principalmente con l'urina ed, in misura minore, attraverso la bile. La clearance plasmatica totale, compresa tra 0,098 e 0,133 L/h kg peso corporeo e quella renale, compresa tra 0,082 e 0,104 L/h kg peso corporeo, indicano che il composto viene eliminato prevalentemente attraverso la filtrazione glomerulare. La concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva (AUC) mostrano una relazione lineare dose-risposta statisticamente significativa. Lo ione gadobenato, nelle 24 ore successive alla somministrazione, viene escreto in forma immutata nelle urine in una quantità pari al 78%-94% della dose iniettata: il 2-4% della dose viene invece ritrovata nelle feci. Un eventuale danno della barriera o una vascolarizzazione anormale della lesione consentono la penetrazione dello ione gadobenato nella lesione stessa. Le analisi farmacocinetiche di popolazione sono state condotte sui dati di concentrazione sistemica del farmaco in funzione del tempo relativi ad 80 soggetti (40 adulti volontari sani e 40 pazienti pediatrici) di età compresa fra i 2 ed i 47 anni dopo somministrazione endovenosa di gadobenato dimeglumina. La cinetica del gadolinio all'età di 2 anni può essere descritta come un modello a due compartimenti con dei coefficienti allometrici standard ed un effetto covariato della clearance della creatinina (che riflette il tasso di filtrazione glomerulare) sulla clearance del gadolinio. I valori dei parametri di farmacocinetica (con riferimento al corpo intero nell'adulto) sono consistenti con i valori precedentemente riportati per MultiHance® e sono consistenti con la fisiologia presupposta alla base della distribuzione e dell'eliminazione di MultiHance®: distribuzione nel fluido extracellulare (approssimativamente 15 L in un adulto, o 0,21 L/kg) ed eliminazione per filtrazione glomerulare (approssimativamente 130 mL di plasma al minuto in un adulto, o 7,8 L/ora e 0,11 L/ora/kg). La clearance ed il volume di distribuzione diminuiscono progressivamente nei soggetti più giovani a causa della loro inferiore massa corporea. I parametri farmacocinetici possono essere in gran parte normalizzati agendo in termini di peso corporeo. Sulla base di questa analisi, la dose di MultiHance® in base al peso nei pazienti pediatrici determina delle esposizioni sistemiche (AUC) ed una concentrazione massima (C_{max}) simili a quelle riportate negli adulti, e conferma che non è necessario alcun aggiustamento di dose per la popolazione pediatrica nell'intervallo di età proposto (dai 2 anni in avanti). L'Acido Gadobenico è un GdCA lineare. Gli studi hanno mostrato che, dopo esposizione ai GdCA, il gadolinio è trattenuto nell'organismo. Questo include la ritenzione nel cervello e in altri tessuti ed organi. Con i GdCA lineari, ciò può determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. L'aumento dell'intensità del segnale e i dati preclinici indicano che i GdCA lineari lasciano gadolinio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati non clinici, basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità di dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale carcinogenicità, non rivelano speciali pericoli per gli esseri umani. Infatti, effetti preclinici sono stati osservati solo in corso di esposizioni considerate sufficientemente superiori al valore massimo di esposizione umana, indicando limitata rilevanza rispetto all'uso clinico. Gli esperimenti condotti sugli animali hanno rilevato una scarsa tollerabilità locale di MultiHance®, specialmente quando il mezzo di contrasto veniva iniettato nel distretto perivenoso, provocando gravi reazioni locali, quali necrosi ed escare. Non è stata studiata la tollerabilità locale in caso di somministrazione accidentale intraarteriosa, cosicché è molto importante assicurarsi del corretto inserimento di ago o cannula nella vena (vedere sezione 4.2).

Gravidanza ed allattamento

La somministrazione giornaliera di gadobenato di dimeglumina, per via endovenosa, nel ratto non ha provocato effetti indesiderati a carico dello sviluppo embrionale e fetale. Parimenti, non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo fisico e comportamentale della progenie. Nel coniglio, invece, sono stati osservati casi isolati di alterazioni scheletriche e due casi di malformazioni viscerali a seguito di somministrazioni ripetute giornaliere.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Acqua per preparazioni iniettabili. - **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. - **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente una volta aspirato nella siringa. - **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non congelare. - **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Flaconcini di vetro incolore tipo I monodose con chiusura in materiale elastomero, capsula in alluminio e tappo in polipropilene contenenti 5 ml, 10 ml, 15 ml e 20 ml di una soluzione acquosa limpida. Kit con dispositivo di somministrazione: Flacone da 15 e 20 mL, siringa per iniettore automatico per risonanza magnetica (siringa da 65 mL (tetraftalato di polietilene/polycarbonato), siringa da 115 mL (tetraftalato di polietilene/polycarbonato), connettore (PVC/polycarbonato/polipropilene/silicone), 2 spike (ABS)), catetere di sicurezza da 20 G. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. - **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** MultiHance® deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso senza essere diluito. Prima dell'uso assicurarsi che il contenitore e la chiusura non siano danneggiati, la soluzione non si sia opacizzata e che non ci siano particelle disperse. Quando MultiHance® viene usato con un sistema di iniezione automatico, il tubo di connessione per il paziente e le parti del sistema ad uso singolo devono essere eliminate dopo ciascun paziente. Occorre attenersi strettamente ad ogni informazione indicata dal produttore. L'etichetta adesiva di tracciabilità, sui flaconcini, va staccata ed applicata sulla documentazione del paziente per consentire l'accurata registrazione dell'agente di contrasto, contenente gadolinio, usato. La dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizza documentazione elettronica, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere inseriti nella documentazione elettronica del paziente. Utilizzo in una sola somministrazione. Eventuali residui del mezzo di contrasto devono essere eliminati in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bracco Imaging s.p.a. - Via Egidio Folli, 50 - 20134 Milano (Italia).

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MultiHance®	Prezzo al Pubblico
0,5 M soluzione iniettabile- flaconcino di vetro da 5 ml AIC: 034152013	€ 151,25
0,5 M soluzione iniettabile- flaconcino di vetro da 10 ml AIC: 034152025	€ 302,50
0,5 M soluzione iniettabile- flaconcino di vetro da 15 ml AIC: 034152037	€ 453,75
0,5 M soluzione iniettabile- flaconcino di vetro da 20 ml AIC: 034152049	€ 605,00
MultiHance 0,5 M soluzione iniettabile-flaconcino in vetro da 15 ml con dispositivo di somministrazione (siringa/connettore/catetere) AIC: 034152088	
MultiHance 0,5 M soluzione iniettabile- flaconcino in vetro da 20 ml con dispositivo di somministrazione (siringa/connettore/catetere) AIC: 034152090	

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 22 luglio 1997.

Data dell'ultimo rinnovo: 21 luglio 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2024.

Classificazione ai fini di fornitura: USO OSPEDALIERO (OSP)

Classe di rimborsabilità: C