

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MultiHance, 0,5 M Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält: 334 mg (0,5 M) Gadobensäure als Dimegluminsalz.
[529 mg Gadobenat Dimeglumin = 334 mg Gadobensäure + 195 mg Meglumin].

5 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 1.670 mg (2,5 mmol) in Form von Dimegluminsalz
[Gadobenat-Dimeglumin 2.645 mg = Gadobensäure 1.670 mg + Meglumin 975 mg]

10 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 3.340 mg (5 mmol) in Form von Dimegluminsalz
[Gadobenat Dimeglumin 5.290 mg = Gadobensäure 3.340 mg + Meglumin 1.950 mg]

15 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 5.010 mg (7,5 mmol) in Form von Dimegluminsalz
[Gadobenat-Dimeglumin 7.935 mg = Gadobensäure 5.010 mg + Meglumin 2.925 mg]

20 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 6.680 mg (10 mmol) in Form von Dimegluminsalz.
[Gadobenat-Dimeglumin 10.580 mg = Gadobensäure 6.680 mg + Meglumine 3.900 mg]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, wässrige Lösung in Durchstechflaschen aus Klarglas.

Osmolalität bei 37°C: 1,97 osmol/kg H₂O

Viskosität bei 37°C: 5,3 mPa·s

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

MultiHance ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die diagnostische Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber bei Erwachsenen und Kindern (ab 2 Jahren).

MultiHance sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann und eine Bildgebung der Spätphase erforderlich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für eine Gadobensäure als Dimegluminsalz -Injektion beträgt für Erwachsene und Kinder 0,05 mmol/kg Körpergewicht. Dies entspricht 0,1 ml/kg der 0,5 M Lösung. Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende

Kontrastverstärkung erzielt wird. Die Dosis wird abhängig vom Körpergewicht des Patienten berechnet und sollte die in diesem Abschnitt angegebene empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten.

Bei Bedarf kann die Injektion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wiederholt werden.

Art der Anwendung

MultiHance soll erst unmittelbar vor der Verwendung in die Spritze aufgezogen und nicht verdünnt werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen und darf nicht für weitere MRT-Untersuchungen verwendet werden.

Um das mögliche Risiko eines Paravasats von MultiHance zu minimieren, muss sichergestellt werden, dass die Injektionsnadel oder Kanüle korrekt in die Vene eingeführt wurde.

Das Produkt sollte intravenös entweder als Bolus oder als langsame Injektion (10 ml/min) verabreicht werden, siehe Tabelle Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels.

Nach der Injektion ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9%) Injektionslösung nachzuspülen.

Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels:

<u>Leber</u>	Dynamische Bildgebung:	Unmittelbar nach Bolusinjektion.
	Verzögerte Bildgebung:	Zwischen 40 und 120 Minuten nach Injektion, abhängig von der jeweiligen Anforderung an die Bildgebung

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von MultiHance sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m²) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die Anwendung von MultiHance nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis 0,05 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von MultiHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich, weil eine Einschränkung der Leberfunktion einen nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MultiHance hat.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die Anwendung von MultiHance wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

MultiHance ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten, bei denen allergische oder andere unerwünschte Reaktionen gegenüber anderen Gadoliniumchelaten bekannt sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung diagnostischer Kontrastmittel wie MultiHance ist auf Krankenhäuser und medizinische Einrichtungen zu beschränken, die auf eine notfallmedizinische Erstversorgung eingerichtet sind und in denen eine Ausrüstung für die kardiopulmonale Notfalltherapie bereitsteht.

Die Patienten sollten 15 Minuten nach der Injektion sorgfältig beobachtet werden, weil die meisten schweren Reaktionen innerhalb dieses Zeitraums auftreten. Der Patient sollte für eine Stunde nach der Injektion in der medizinischen Einrichtung verbleiben.

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomographie, insbesondere der Ausschluss von ferromagnetischen Materialien wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Aneurysmaclips, gelten auch für die Verwendung von MultiHance.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Bei Patienten, die an Epilepsie oder Hirnschäden leiden, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöht. Für die Untersuchung dieser Patienten sollten Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Überwachung des Patienten) getroffen und die für eine sofortige Behandlung von Krampfanfällen notwendigen Geräte und Arzneimittel bereitgestellt werden.

Nach Verabreichung von Gadobensäure als Dimegluminsalz kann es zu einer Anreicherung von Gadolinium im Gehirn und in anderen Körpergeweben (Knochen, Leber, Nieren, Haut) kommen. Dies kann zu dosisabhängigen Verstärkungen der T1-gewichteten Signalintensität im Gehirn führen, vor allem im Nucleus dentatus, Globus pallidus und Thalamus. Die klinischen Folgen sind nicht bekannt. Der mögliche diagnostische Nutzen der Anwendung von Gadobensäure als Dimegluminsalz bei Patienten, bei denen wiederholte Untersuchungen erforderlich sind, ist gegen die mögliche Ablagerung von Gadolinium im Gehirn und anderen Geweben abzuwägen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten kann es insbesondere bei Patienten mit Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen in der Anamnese zu einer unerwünschten Reaktion kommen, einschließlich lebensbedrohlicher oder fataler anaphylaktischer bzw. anaphylaktoider Reaktionen. Diese können ein oder mehrere Körpersysteme, zumeist aber das respiratorische, kardiovaskuläre und/oder mukokutane System betreffen.

Vor der Anwendung von MultiHance muss ausgebildetes Personal und Medikation zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen zur Verfügung stehen.

Während der Lagerung von Gadobenat Dimeglumin können unter Umständen geringfügige Mengen Benzylalkohol (< 0,2%) freigesetzt werden. Trotzdem sollte MultiHance bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol nicht angewendet werden.

Wie bei anderen Gadoliniumchelaten sollte innerhalb von 7 Stunden nach einer durch MultiHance verstärkten MRT keine erneute kontrastverstärkte MRT-Untersuchung erfolgen, damit MultiHance aus dem Körper ausgeschieden werden kann.

Während der intravenösen Gabe von MultiHance ist Vorsicht geboten, um ein Paravasat zu vermeiden. Sollte es zu einem Paravasat kommen, ist dieses ggf. symptomatisch zu behandeln, wenn örtliche Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von MultiHance bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit MultiHance eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von MultiHance kann nützlich sein, um MultiHance aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Ältere Menschen

Da die renale Clearance von Gadobenat-Dimeglumin bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der klinischen Entwicklung von MultiHance wurden keine Interaktionsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Im Laufe des klinischen Entwicklungsprogramms sind jedoch keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Gadobenat Dimeglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). MultiHance darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadobenat Dimeglumin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von MultiHance für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MultiHance hat keinen oder nur vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der klinischen Entwicklung von MultiHance beobachtet.

Systemorgan- klassen	Klinische Studien			Nach Markteinführung
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, Schwindel, Geschmacks-störung	Krampfanfall, Ohnmacht, Hypoästhesie, Tremor, Parosmie	Bewusstlosigkeit
Augen- erkrankungen			Sehverschlechterung	Konjunktivitis
Herz- erkrankungen		AV-Block ersten Grades, Tachykardie	Myokardischämie, Bradykardie	Herzstillstand, Kounis-Syndrom***, Zyanose
Gefäß- erkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenödem, Dyspnoe, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Rhinitis, Husten	Lungenversagen, Larynxödem, Hypoxie, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Mundtrockenheit	Hypersalivation, Bauchschmerzen	Mundödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Urtikaria, Hautausschlag, einschließlich erythematöser Ausschlag, makulöser und makulo-papulöser Ausschlag, Pruritus	Ödeme im Gesicht, vermehrtes Schwitzen	Angioödeme
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs-			Myalgie	

und Knochen- erkrankungen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Fieber, Hitzegefühl, Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündungen, Brennen, Wärmegefühl, Kältegefühl, Druckgefühl, Erythem, Parästhesie und Juckreiz	Brustkorbschmerz, Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost	Schwellung an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Anormale EKG- Ergebnisse*, Serumbilirubin- spiegel erhöht, Anstieg der Serumtransaminasen, Gamma- Glutamyltransferase und des Kreatinins	Serumalbumin- spiegel vermindert, alkalische Phosphatase erhöht, Eisen im Blut erhöht, Anstieg der Laktatdehydrogenase	

* Anormale EKG-Ergebnisse umfassen verlängertes QT-Intervall, verkürztes QT-Intervall, Umkehrung der T-Welle, PR-Verlängerung, verlängerter QRS-Komplex.

** Da die Arzneimittelreaktionen nicht in klinischen Studien mit 5.712 Patienten beobachtet wurden, ist die beste Schätzung, dass sie selten auftreten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$).

Zur Beschreibung einer bestimmten Arzneimittelreaktion, ihrer Symptome und verwandter Beschwerden wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 16.1) verwendet

*** Akutes allergisches Koronarsyndrom

Die veränderten Laborbefunde wurden hauptsächlich bei Patienten mit Hinweisen auf eine vorbestehende Beeinträchtigung der Leberfunktion oder eine vorbestehende Stoffwechselerkrankung beobachtet.

Die meisten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, vorübergehend, und bildeten sich spontan und ohne bleibende Beeinträchtigungen zurück. Es gab keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder verabreichter Dosis.

Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten wurden anaphylaktische/ anaphylaktoide/ Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Diese Reaktionen zeigten sich in verschiedenen Schweregraden bis hin zu anaphylaktischem Schock und Tod und betrafen ein oder mehrere Körpersysteme, zumeist aber das respiratorische, kardiovaskuläre und/oder mukokutane System.

Bei Patienten mit Krampfanfällen, Gehirntumor oder –metastasen oder anderen Gehirnerkrankungen in der Vorgeschichte kam es nach der Anwendung von MultiHance zu Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle aufgrund von Paravasation wie lokaler Schmerz oder Brennen, Schwellungen, Blasenbildung und in seltenen Fällen Nekrosen bei starker, lokaler Schwellung wurden ebenfalls berichtet.

In seltenen Fällen wurde auch von lokaler Thrombophlebitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit MultiHance bei Patienten berichtet, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen	
	Klinische Studien	
	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Augenerkrankungen		Augenschmerzen, Augenlidödem
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber

Die in klinischen Studien mit MultiHance bei Kindern und Jugendlichen beobachteten und in der oben stehenden Tabelle aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren nicht schwerwiegend. Die nach der Markteinführung gemeldeten unerwünschten Arzneimittelreaktionen zeigen, dass das Sicherheitsprofil von MultiHance bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Daher sind Anzeichen und Symptome einer Überdosierung nicht beschrieben worden. Dosen bis zu 0,4 mmol/kg wurden von gesunden Probanden ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen. Es wird jedoch empfohlen, nur Dosen zu verabreichen, die die zugelassene Dosierung nicht übersteigen. Im Fall einer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln.

MultiHance kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel, ATC Code: V08CA08

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Das Gadoliniumchelat Gadobenat Dimeglumin verkürzt die longitudinale (T1) und die transversale (T2) Relaxationszeit von Protonen des Gewebewassers.

Die Relaxivitätswerte von Gadobenat Dimeglumin in wässriger Lösung sind $r_1 = 4,39 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ und $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei 20 MHz.

Die Relaxationswerte von Gadobenat Dimeglumin steigen beim Übergang von der wässrigen Lösung zu Lösungen mit Serumproteinen stark an. Im menschlichen Plasma betragen die Werte r_1 und r_2 9,7 bzw. $12,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Leberdiagnostik lassen sich mit MultiHance bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem hepatozellulärem Karzinom oder Metastasen Läsionen nachweisen, die in der Nativuntersuchung nicht dargestellt werden. Welche Art von Läsionen nach der Kontrastverstärkung mit MultiHance sichtbar wurden, ist nicht durch pathologisch-anatomische Untersuchungen überprüft worden. Außerdem war in den Fällen, in denen die Auswirkung auf die Therapie beurteilt wurde, die Erkennbarkeit von Läsionen nach Kontrastmittelgabe nicht immer mit einer Änderung des Therapiekonzeptes verbunden.

In der Leber bewirkt MultiHance bei T1-gewichteter Darstellung eine deutliche, anhaltende Verstärkung der Signalintensität im normalen Parenchym. Die Verstärkung der Signalintensität bleibt nach Verabreichung von Dosen von 0,05 oder 0,10 mmol/kg mindestens zwei Stunden lang auf hohem Niveau erhalten. Bei dynamischer T1-gewichteter Darstellung ist unmittelbar (bis zu 2-3 Minuten) nach einer Bolusinjektion ein Kontrast zwischen fokalen Leberläsionen und dem normalen Parenchym zu beobachten. Später schwächt sich der Kontrast normalerweise aufgrund einer unspezifischen Anreicherung des Leberparenchyms ab. Man kann jedoch davon ausgehen, dass durch sukzessives Auswaschen von MultiHance aus den Läsionen bei anhaltender Signalverstärkung im normalen Parenchym 40-120 Minuten nach der Verabreichung eine verbesserte Detektion und Lokalisation von Leberläsionen erzielt wird.

Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien der Phasen II und III bei Patienten mit Leberkarzinom zeigen, dass im Vergleich zu anderen bildgebenden Referenzverfahren (z. B. intraoperative Ultraschalldiagnostik, computertomographische Arterioportographie [CTAP] oder Computertomographie nach intraarterieller Injektion von iodiertem Öl) bei mit MultiHance kontrastierten MR-Scans eine mittlere Sensitivität von 95% und eine mittlere Spezifität von 80% für die Detektion von Leberkarzinomen oder -metastasen bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf diese Erkrankung erzielt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik beim Menschen kann durch einen biexponentiellen Abfall der Plasmaspiegelkonzentration gut beschrieben werden. Die scheinbaren Verteilungs- und Eliminationshalbwertszeiten liegen zwischen 0,085 und 0,117 h bzw. zwischen 1,17 und 1,68 h. Die Werte für das scheinbare Verteilungsvolumen reichen von 0,170 bis 0,248 l/kg Körpergewicht, was

darauf hindeutet, dass die Substanz im Plasma und im Extrazellulärraum verteilt wird.

Das Gadobenat-Ion wird schnell aus dem Plasma eliminiert und hauptsächlich im Urin und in geringerem Umfang biliär ausgeschieden. Die Werte für die Gesamt-Plasma-Clearance im Bereich von 0,098 bis 0,133 l/h/kg Körpergewicht und für die renale Clearance im Bereich von 0,082 bis 0,104 l/h/kg Körpergewicht weisen darauf hin, dass die Substanz vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert wird. Die Werte für die Plasmakonzentration und die AUC-Werte (Integral der Blutkonzentrationskurve) zeigen eine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit von der verabreichten Dosis. Das Gadobenat-Ion wird innerhalb von 24 Stunden in Mengen, die 78-94% der injizierten Dosis entsprechen, unverändert im Urin ausgeschieden. Zwischen 2% und 4% der Dosis werden in den Fäzes gefunden.

Ist die Blut-Hirn-Schranke defekt oder liegt eine Gefäßfehlbildung vor, kann das Gadobenat-Ion in die Läsion eindringen.

Die populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik stützte sich auf die Daten der systemischen Wirkstoffkonzentration über die Zeit bei 80 Studienteilnehmern (40 gesunde erwachsene Probanden und 40 pädiatrische Patienten) im Alter zwischen 2 und 47 Jahren nach intravenöser Gabe von Gadobenat-Dimeglumin. Für die Altersgruppe bis hinunter zu 2 Jahren lässt sich die Kinetik von Gadolinium als Zweikompartimentmodell beschreiben, mit allometrischen Standardkoeffizienten und Kreatinin-Clearance (entsprechend der glomerulären Filtrationsrate) als Kovariateneffekt auf die Clearance von Gadolinium. Die pharmakokinetischen Parameter (bezogen auf das Körpergewicht bei Erwachsenen) entsprachen den bereits dokumentierten Werten für MultiHance und der Physiologie, die als Grundlage für die Verteilung und Elimination von MultiHance angenommen wird: Verteilung in den Extrazellulärraum (ca. 15 l bei Erwachsenen oder 0,21 l/kg) und Elimination durch glomeruläre Filtration (ca. 130 ml Plasma/min bei Erwachsenen oder 7,8 l/h und 0,11 l/h/kg). Clearance und Verteilungsvolumen nahmen bei jüngeren Personen aufgrund der geringeren Körpergröße progredient ab. Diese Auswirkung konnte weitgehend durch Normalisierung der pharmakokinetischen Parameter auf das Körpergewicht kompensiert werden.

Gestützt auf diese Analyse führt eine gewichtsbasierte Dosierung von MultiHance bei pädiatrischen Patienten zu einer ähnlichen systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und maximalen Konzentration (C_{max}) wie bei Erwachsenen. Dies bestätigt, dass eine Dosisanpassung in dieser Population in der vorgeschlagenen Altersgruppe (ab 2 Jahren) nicht notwendig ist.

Gadobensäure als Dimegluminsalz ist ein lineares Gadolinium-haltiges Kontrastmittel. Studien haben ergeben, dass Gadolinium nach Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln im Körper angereichert wird. Dies schließt eine Anreicherung im Gehirn und in anderen Geweben und Organen ein. Bei linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln kann dies zu dosisabhängigen Verstärkungen der T1-gewichteten Signalintensität im Gehirn führen, vor allem im Nucleus dentatus, Globus pallidus und Thalamus. Verstärkungen der Signalintensität und nicht klinische Daten zeigen, dass Gadolinium von linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln freigesetzt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine schlechte lokale Verträglichkeit von MultiHance. Insbesondere bei versehentlicher paravenöser Applikation konnten schwerwiegende lokale Reaktionen wie Nekrosen und Schorfbildung beobachtet werden.

Die lokale Verträglichkeit im Falle einer versehentlichen intraarteriellen Applikation wurde nicht untersucht. Es ist deshalb sehr wichtig, den korrekten Sitz der Injektionsnadel oder -kanüle in der Vene sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Studien führte die tägliche intravenöse Verabreichung von Gadobenat-Dimeglumin bei Ratten zu keinerlei unerwünschten Wirkungen auf die Embryonal- oder Fetalentwicklung. Auch unerwünschten Wirkungen auf die körperliche und verhaltensbezogene Entwicklung der Nachkommenschaft von Ratten waren nicht zu beobachten. Nach wiederholter täglicher Gabe bei Kaninchen wurde allerdings in Einzelfällen über Skelettveränderungen sowie über zwei Fälle viszeraler Missbildungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte MultiHance sofort nach dem Aufziehen in die Spritze angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml, 10 ml, 15 ml und 20 ml einer klaren, wässrigen Lösung in Einfachdosis-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Elastomerstopfen, Aluminium-Bördelverschluss und Polypropylen-Kappe.

Kit mit Applikationszubehör: 15 und 20 ml Durchstechflasche, Kartuschen für den maschinellen Injektor {(65 ml Kartusche (PET/PC), 115 ml Kartusche (PET/PC), Konnektor (PVC/PC, PP/Silikon), 2 Spikes (ABS)}, 20 G Sicherheitskanüle.

15 ml und 20 ml Einfachdosis-Durchstechflaschen sind auch als Klinikpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MultiHance soll erst unmittelbar vor der Verwendung in die Spritze aufgezogen und nicht verdünnt werden.

Approved 23 June 2020

Vor der Verwendung ist das Produkt auf eventuelle Beschädigungen des Behältnisses oder des Verschlusses, auf Verfärbungen und auf Partikelfreiheit zu überprüfen.

Wenn MultiHance in Verbindung mit einem Injektorsystem verwendet wird, sollten die Verbindungsschläuche sowie andere Einwegteile nach jedem Patienten ausgetauscht werden. Alle zusätzlichen Bestimmungen des jeweiligen Herstellers sind zu beachten.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind der Name des Produktes, die Chargen-Bezeichnung und die Dosis in die Patientenakte einzutragen.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:
Bracco Imaging S.p.A.
Via Egidio Folli 50
20134 Mailand
Italien

Vertrieb für Österreich:
Bracco Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22773

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. November 1998
Datum der Verlängerung der Zulassung: 21. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten