

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

MULTIHANCE – SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MultiHance 529 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat: 334 mg gadobeenzuur (0,5 mmol) als dimegluminezout.
[gadobenaatdimeglumine 529 mg = gadobeenzuur 334 mg + meglumine 195 mg].

10 ml oplossing voor injectie bevat: 3.340 mg gadobeenzuur (5 mmol) als dimegluminezout [5.290 mg gadobenaatdimeglumine = 3.340 mg gadobeenzuur + 1.950 mg meglumine].

15 ml oplossing voor injectie bevat: 5.010 mg gadobeenzuur (7,5 mmol) als dimegluminezout [7.935 mg gadobenaatdimeglumine = 5.010 mg gadobeenzuur + 2.925 mg meglumine].

20 ml oplossing voor injectie bevat: 6.680 mg gadobeenzuur (10 mmol) als dimegluminezout [10.580 mg gadobenaatdimeglumine = 6.680 mg gadobeenzuur + 3.900 mg meglumine].

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Heldere, kleurloze tot licht gele oplossing in water.

Osmolaliteit bij 37 °C: 1,97 osmol/kg

Viscositeit bij 37 °C: 5,3 mPa.s

pH: 6,9-7,3

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

MultiHance is een paramagnetische contrastvloeistof die wordt gebruikt voor de magnetische resonantie tomografie (MRI) van de lever bij volwassenen en kinderen (ouder dan 2 jaar).

MultiHance mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en wanneer vertraagde fase beeldvorming vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis gadobeenzuur bij volwassen patiënten en kinderen is 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht (0,1 ml/kg van de 0,5 M oplossing). De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

Indien nodig kan de injectie herhaald worden in personen met een normale nierwerking.

Wijze van toediening

MultiHance moet onmiddellijk na het openen worden gebruikt en mag niet worden verdund. Ongebruikt product moet worden weggegooid en mag niet worden gebruikt bij andere MRI-onderzoeken.

Om de spuit te gebruiken, moet het gedraaide uiteinde van de plunjerstaaf met de wijzers van de klok mee in de plunjer worden geschroefd en daarna enkele millimeters naar beneden worden gedrukt om de wrijving tussen de plunjer en de cilinder van de spuit te verbreken.

Terwijl de spuit rechtop wordt gehouden (met de dop op het uiteinde omhoog gericht), moet de dop op aseptische wijze van de punt van de spuit worden verwijderd. Vervolgens wordt hetzij een steriele, wegwerp naald, hetzij een 5/6 buisje met compatibele luer-aansluiting in een duw-draai-beweging bevestigd.

Terwijl de spuit nog altijd rechtop wordt gehouden, moet de plunjer naar binnen worden geduwd totdat alle lucht verdwenen is en ofwel de vloeistof aan de punt van de naald verschijnt of het buisje volledig gevuld is. Om mogelijk risico van extravasatie van MultiHance in zacht weefsel zo klein mogelijk te houden, is het belangrijk om de intraveneuze naald of canule juist in een ader te prikken.

De injectie moet dan worden gegeven met de gewone aspiratietechniek.

Het product moet intraveneus worden toegediend als bolus of als langzame injectie (10 ml/min.).

De injectie moet worden gevolgd door een spoeling met een 9 mg/ml (0,9%) zoutoplossing voor injectie.

Beeldverwerving na toediening van contrastmiddel:

<u>Lever</u>	<u>Dynamische beeldvorming:</u>	<u>Onmiddellijk na de bolusinjectie.</u>
	<u>Uitgestelde beeldvorming:</u>	40 à 120 minuten na de injectie, afhankelijk van de specifiek vereiste beelden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van MultiHance dient te worden vermeden bij patiënten met een nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien gebruik van MultiHance niet kan worden vermeden, dient de dosis niet groter te zijn dan 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient MultiHance niet herhaald te worden toegediend, tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

Leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht bij patiënten met een verminderde leverfunctie aangezien leverinsufficiëntie weinig effect had op de farmacokinetiek van MultiHance.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruik van MultiHance wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

4.3 Contraïndicaties

MultiHance is gecontraïndiceerd bij

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- patiënten die eerder allergische reacties of andere bijwerkingen hebben ondervonden met andere gadoliniumchelaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van diagnostische contrastmiddelen, zoals MultiHance, moet worden beperkt tot ziekenhuizen of medische centra die uitgerust zijn voor intensieve en urgentiebehandeling en waar apparatuur voor hart-longreanimatie onmiddellijk beschikbaar is.

Patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd gedurende 15 minuten na de injectie, aangezien de meeste ernstige reacties binnen dit tijdsbestek optreden. De patiënt moet gedurende één uur na de injectie in het ziekenhuis blijven.

De algemeen aanvaarde veiligheidsprocedures voor magnetische resonantiebeeldvorming, in het bijzonder de uitsluiting van ferromagnetische voorwerpen, zoals pacemakers of aneurysmaclips, moeten ook bij gebruik van MultiHance worden toegepast.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

In patiënten die epilepsieaanvallen of hersenlaesies hebben, kan de waarschijnlijkheid van de convulsies verhogen tijdens het onderzoek. Voorzorgsmaatregelen zijn nodig tijdens het onderzoek van deze patiënten (zoals monitoring van de patiënt) en de instrumenten en geneesmiddelen nodig voor een snelle behandeling van mogelijke convulsies moeten aanwezig zijn.

Na toediening van gadobeenzuur, kan gadolinium achterblijven in de hersenen en in andere weefsels van het lichaam (botten, lever, nieren, huid), en kan een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. Er zijn geen klinische gevolgen bekend. De mogelijke diagnostische voordelen van het gebruik van MultiHance bij patiënten bij wie scans moeten worden herhaald, moeten worden afgewogen tegen de kans op retentie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels.

Overgevoelighedsreacties

Zoals met andere gadolinium chelaten moet de mogelijkheid op een reactie, waaronder een serieuze, levensbedreigende of fatale anafylactische and anafylactoïde reactie die één of meerdere lichaamssystemen, in de meeste gevallen ademhalings-, cardiovasculaire of mucocutane systemen, altijd in beschouwing worden genomen, vooral in patiënten met een geschiedenis van astma of andere allergische aandoeningen.

Vooraleer MultiHance wordt toegediend, zorg voor de aanwezigheid van opgeleid personeel en medicatie om overgevoelighedsreacties te behandelen.

Verwaarloosbare hoeveelheden benzylalcohol (< 0,2%) kunnen uit gadobenaatdimeglumine vrijkomen tijdens het bewaren. Toch moet MultiHance niet worden gebruikt bij patiënten die reeds in het verleden gevoelig gebleken zijn voor benzylalcohol.

Zoals het geval is met andere gadoliniumchelaten, mag er geen met contrastmiddel versterkte MRI worden uitgevoerd in de 7 uur volgend op een MRI-onderzoek versterkt met MultiHance, zodat MultiHance uit het lichaam kan worden geklaard.

Wees voorzichtig om lokale extravasatie van MultiHance gedurende intraveneuse toediening te vermijden. Indien extravasatie optreedt, evalueer en behandel indien nodig in het geval dat lokale reacties optreden (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Het wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van Multihance te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.

Er zijn gevallen gemeld van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) die in verband zijn gebracht met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten. Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij MultiHance, dient het te worden vermeden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten tijdens de perioperative levertransplantatieperiode, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na de toediening van MultiHance kan zinvol zijn om MultiHance uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat de inzet van hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, rechtvaardigt.

Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadobenaatdimeglumine verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactieonderzoeken met andere geneesmiddelen zijn tijdens de klinische ontwikkeling van MultiHance niet uitgevoerd. Tijdens de klinische ontwikkeling zijn echter geen interacties met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gadobenaatdimeglumine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoeken is reproductietoxiciteit gebleken bij herhaalde toediening van hoge doses (zie rubriek 5.3). MultiHance dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische situatie van de vrouw het gebruik van gadobenaatdimeglumine vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het doorgaan met het geven van borstvoeding of het onderbreken ervan gedurende een periode van 24 uur na toediening van MultiHance, dient te worden bepaald door de arts en de voedende moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MultiHance heeft geen of slechts een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen werden waargenomen tijdens de klinische ontwikkeling van MultiHance.

Systeem/ orgaanklassen	Klinische studies			Post-marketing bewaking
	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische/ anafylactoïde reactie, Overgevoeligheids reactie	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie, Duizeligheid, Smaakstoornis	Convulsie, Syncope, Hypoesthesie, Tremor, Parosmie	Bewustzijnsverlies
Oogaandoeningen			Afname gezichtsvermogen	Conjunctivitis
Hartaandoeningen		Eerste-graads atrioventriculair block, Tachycardie	Myocard ischemie, Bradycardie	Hartstilstand, Kounis syndroom***, Cyanose
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, Hypotensie, Blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Longoedeem, Dyspnoe, Laryngospasme, Piepende ademhaling, Rinitis, Hoesten	Ademhalingsfalen Laryngaal oedeem Hypoxie Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree, Braken, Droge mond	Speekselvloed, Abdominale pijn	Oedeem van de mond
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, vluchtige huiduitslag waaronder erytheem, maculaire en maculopapulaire huiduitslag, Pruritus	Gezichtsoedeem, meer zweten	Angio oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie	
Nier- en urine-wegaandoeningen		Proteïnurie		

Systeem/ orgaanklassen	Klinische studies			Post-marketing bewaking
	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, Gevoel van warmte, Reactie op de prikplaats waaronder pijn op de injectieplaats, ontsteking, brandend gevoel, warme, koude, ongemak, erytheem, paresthesie en pruritus	Pijn in de borst, Asthenie, malaise, rillingen	Zwelling van de injectieplaats, Vesikels op de injectieplaats
Onderzoeken		Abnormale elektrocardiogram, verhoogd bilirubine in het bloed, stijging van de serum transaminasen, gamma-glutamyl- transferase en creatinine	Bloedalbumine verlaagd, Alkalische fosfatase verhoogd, Verhoogd ijzer in het bloed, stijging van lactaatdehydrogen ase	

*Afwijkingen van het elektrocardiogram omvatten verlengd QT interval bij elektrocardiogram, verkort QT interval bij elektrocardiogram, T golf inversie bij elektrocardiogram, PR verlenging bij elektrocardiogram, QRS complex verlenging bij elektrocardiogram.

**Aangezien deze reacties niet werden opgemerkt gedurende klinische studies met 5,712 patiënten, treden zij naar schatting zelden op ($\geq 1/10.000$, <1/1000).

*** Allergisch acuut coronair syndroom

Deze bevindingen werden echter vooral waargenomen bij patiënten met signalen van een reeds verminderde leverfunctie of een reeds verstoorde stofwisseling.

De meeste dergelijke bijwerkingen waren niet ernstig, voorbijgaand en verdwenen spontaan zonder overblijvende gevolgen. Er zijn geen bewijzen van enige correlatie met de leeftijd, het geslacht of de toegediende dosis.

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties. Deze reacties traden op in verschillende graden van ernst, waaronder anafylactische shock of het overlijden van de patiënt. Ze betroffen één of meerdere lichaamsstelsels, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane stelsel.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, hersentumoren of metastasen, of andere hersenaandoeningen, werden convulsies gerapporteerd na toediening van MultiHance (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Reacties rond de plaats van de prik wegens extravasatie van het contrastmiddel leidend tot plaatselijke pijn of een brandend gevoel, zwelling, blaren en, in zeldzame gevallen wanneer de lokale zwelling ernstig is, tot necrose zijn gemeld.

Lokale tromboflebitis werd ook in zeldzame gevallen gemeld (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Geïsoleerde gevallen van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) zijn gemeld met MultiHance bij patiënten die gelijktijdig andere gadoliniumhoudende contrastmedia toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
	Klinische studies	
	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid
Oogaandoeningen		Oogpijn, oedeem van het ooglid
Bloedvataandoeningen		Blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Overgeven	Abdominale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Verhoogde zweetproductie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Borstpijn, pijn op de injectieplaats, koorts

De bijwerkingen gerapporteerd bij pediatrische patiënten die behandeld werden met MultiHance gedurende klinische studies en hierboven weergegeven waren niet ernstig. De bijwerkingen geïdentificeerd tijdens post-marketing bewaking tonen dat het veiligheidsprofiel gelijkaardig is in kinderen en volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum, Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. Hierdoor zijn de signalen of symptomen van overdosering nog niet bekend. Dosissen tot 0,4 mmol/kg zijn toegediend aan gezonde vrijwilligers zonder dat er ernstige bijwerkingen optraden. Dosissen boven de specifieke goedgekeurde dosering zijn echter niet aanbevolen. In het geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd en moeten de symptomen worden behandeld.

MultiHance kan met hemodialyse worden verwijderd. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is ter preventie van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: paramagnetisch contrastmiddel, ATC-code: V08CA08

Werkingsmechanisme and farmacodynamische effecten

Het gadoliniumchelaat gadobenaatdimethylglumine verkort de longitudinale relaxatietijd (T1) en de transversale (T2) relaxatietijd van de waterprotonen in weefsel.

De relaxatietijden van gadobenaatdimeglumine opgelost in water zijn $r_1 = 4,39$ en $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ bij 20 MHz.

Gadobenaatdimeglumine geeft een sterke toename van de relaxatie bij overgang van een oplossing in water naar oplossingen met serumeiwitten; de waarden r_1 en r_2 bedroegen in humaan plasma respectievelijk 9,7 en 12,5.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij beeldvorming van de lever kan MultiHance worden gebruikt voor het opsporen van laesies bij patiënten met bekend of vermoed hepatocellulair carcinoom of metastasering die niet werden gevisualiseerd in MRI-onderzoek voordat het contrastmiddel ter versterking werd gebruikt. De aard van de laesies die zichtbaar zijn gemaakt na contrastverhoging met MultiHance is niet geverifieerd door middel van pathologisch-anatomisch onderzoek. Verder bleek bij beoordeling van het effect op de behandeling van de patiënt dat het visualiseren van laesies na versterking met contrastmiddel niet altijd gepaard gaat met een verandering van het therapeutisch beleid.

MultiHance veroorzaakt in de lever een sterke en aanhoudende toename van de intensiteit van het signaal van normaal leverparenchym in T1-gewogen beeldvorming. De toename van de intensiteit van het signaal blijft ten minste twee uur na de toediening van een dosis van 0,05 of 0,10 mmol/kg op hoog niveau. Het contrast tussen focale leverlaesies en normaal parenchym wordt bijna onmiddellijk na de bolusinjectie (tot 2 à 3 minuten) waargenomen in de dynamische T1-gewogen beeldvorming. Daarna vermindert het contrast doorgaans wegens versterking door niet-specifieke laesies. Toenemende uitwas van MultiHance uit de laesies en de aanhoudende hoge signaalintensiteit in het normaal parenchym worden echter geacht te resulteren in een betere opsporing van de laesies en een lagere detectiegrens van de plaats van de laesies tussen 40 en 120 minuten na toediening van MultiHance.

Gegevens uit de belangrijkste fase II- en fase III-onderzoeken bij patiënten met leverkanker geven aan dat bij MRI-scans versterkt met MultiHance als contrastmiddel, in vergelijking met andere vormen van beeldvormende referentiemodaliteiten (zoals intraoperatieve ultrasonografie, CT-angiopoortografie, CT-arteriopoortografie (CTAP) of computertomografie na intra-arteriële injectie van geïodeerde olie), een gemiddelde gevoeligheid van 95% en een gemiddelde specificiteit van 80% wordt vastgesteld bij de opsporing van leverkanker of metastasen bij patiënten voor wie het vermoeden hoog is dat zij deze aandoeningen hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek bij mensen werd goed beschreven met behulp van een bi-exponentieel vervalmodel. De schijnbare verdeling- en eliminatiehalfwaardetijden blijken te liggen tussen 0,085 en 0,117 uur en respectievelijk 1,17 en 1,68 uur. Het schijnbare totale verdelingsvolume, dat varieert van 0,170 tot 0,248 l/kg lichaamsgewicht, wijst erop dat de stof in plasma en extracellulaire ruimte verdeeld wordt.

Het gadobenaat wordt snel uit het plasma geklaard en hoofdzakelijk via de urine en in mindere mate ook via de gal uitgescheiden. De totale plasmaklaring, die 0,098 tot 0,133 l/uur per kg lichaamsgewicht bedraagt, en de nierklaring, die tussen 0,082 en 0,104 l/uur per kg lichaamsgewicht ligt, tonen aan dat de stof hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie. Plasmaconcentratie en waarden in het gebied onder de curve (AUC) tonen een statistisch significant lineair verband met de toegediende dosis aan. Binnen 24 uur na injectie van de dosis wordt het gadobenaat voor 78 à 94% in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden. Tussen 2% en 4% van de dosis wordt in de ontlasting teruggevonden.

Bij beschadiging van de bloed-hersenbarrière of abnormale vasculariteit kan penetratie van het gadobenaat in de laesie optreden.

Er werd een farmacokinetische populatie-analyse uitgevoerd op systemische geneesmiddelconcentratie-tijdgegevens van 80 proefpersonen (40 volwassen gezonde vrijwilligers en 40 pediatrie patiënten) tussen 2 en 47 jaar na intraveneuze toediening van gadobenaat dimeglumine. De kinetiek van gadolinium vanaf de

leeftijd van 2 jaar kon worden beschreven door een twee-compartmentenmodel met standaard allometrische coëfficiënten en een covariabel effect van creatinineklaring (die de glomerulaire filtratiesnelheid weergeeft) op gadoliniumklaring. De farmacokinetische parameterwaarden (omschreven als volwassen lichaamsgewicht) waren consistent met eerder gerapporteerde waarden voor MultiHance en consistent met de fysiologie die wordt verondersteld ten grondslag te liggen aan MultiHance distributie en eliminatie: distributie in extracellulair vocht (ongeveer 15 l bij een volwassene of 0,21 l/kg) en eliminatie door glomerulaire filtratie (ongeveer 130 ml plasma per minuut bij een volwassene of 7,8 l/u en 0,11 l/u/kg). Klaring en distributievolume daalden bij jongere proefpersonen progressief als gevolg van hun kleinere lichaamsgrootte. Dit effect kon grotendeels worden verklaard door normalisering van farmacokinetische parameters voor lichaamsgewicht. Op basis van deze analyse geeft op gewicht gebaseerde dosering voor MultiHance bij pediatrie patiënten een gelijkaardige systemische blootstelling (AUC) en maximale concentratie (C_{max}) als die gerapporteerd voor volwassenen en bevestigt dat geen dosisaanpassing nodig is voor de pediatrie populatie in het voorgestelde leeftijdsbereik (2 jaar en ouder).

Gadobeenzuur is een lineair gadolinium bevattend contrastmiddel (GdCA). Studies hebben aangetoond dat, na blootstelling aan GdCA's, gadolinium in het lichaam kan achterblijven in de hersenen en in andere weefsels en organen. Met de lineaire GdCA's kan dit een dosis-afhankelijke toename in de T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. De toename in signaalintensiteit en niet-klinische gegevens duiden erop dat gadolinium vrijkomt uit lineaire GdCA's.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen op basis van conventionele onderzoeken van farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde dosissen, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Weliswaar werden preklinische effecten gezien, maar uitsluitend bij hoge blootstelling die ver boven de maximale humane blootstelling ligt, wijzend op weinig relevantie voor klinisch gebruik.

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat de lokale tolerantie van MultiHance gering is, vooral bij onbedoelde toepassing naast de ader, waar ernstige lokale reacties, zoals necrose en korstvorming, werden waargenomen.

Lokale tolerantie bij ongewilde intra-arteriële toediening is niet onderzocht. Het is derhalve van groot belang dat de intraveneuze naald of canule op correcte wijze in de ader wordt geprikt (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap en borstvoeding

In onderzoek bij dieren zijn met dagelijkse intraveneuze toediening van gadobenaatdimeglumine aan ratten geen ongewenste effecten voor de ontwikkeling van het embryo of de foetus gezien. Bij de jongen van ratten zijn ook geen bijwerkingen waargenomen voor de fysieke- en gedragsontwikkeling. Na herhaalde toediening van een dagelijkse dosis aan konijnen zijn echter geïsoleerde gevallen van skeletafwijkingen en twee gevallen van viscerale malformaties gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag MultiHance niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na opening worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Oplossing van 10, 15 en 20 ml gevuld in een doorzichtige, plastic (cyclische polyolefine) spuit met chloorbutylrubberen plunjer en dop op de punt.
- Kit met toedieningsapparaten: 15 en 20 ml voorgevulde spuiten, 20 ml spuit (polypropyleen), connector met 3-weg kraan (polycarbonaat), spike (ABS/polypropyleen), 20 G beveiligde katheter.
- Kit met toedieningsapparaten: 15 en 20 ml voorgevulde spuiten, spuit voor magnetische resonantie automatische injector ((115 ml spuit (polyethyleen tereftalaat / polycarbonaat), connector (PVC / polycarbonaat / polypropyleen / silicone), spike (ABS)), 20 G beveiligde katheter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebrachthoeven.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het product vóór gebruik onderzoeken op eventuele beschadiging van de verpakking en sluiting, verkleuring van de oplossing en aanwezigheid van deeltjes.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.

Het afneembare traceeretiket op de spuit moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend contrastmiddel is gebruikt. Ook dient de dosis te worden gedocumenteerd. Indien elektronische patiëntendossiers worden gebruikt, moet de naam van het product, het lotnummer en de dosis in het patiëntdossier worden ingegeven.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Straße 116
D-78467 Konstanz
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2008

Datum van laatste hernieuwing: 21 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8: Mei 2020