

MULTIHANCE

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MultiHance, oplossing voor injectie 529 mg/ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat: 334 mg gadobeenzuur (0,5 M) als het dimeglumine-zout [gadobenaatdimeglumine 529 mg = gadobeenzuur 334 mg + meglumine 195 mg].

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere waterige oplossing, afgevuld in kleurloze glazen injectieflacons.

Osmolaliteit bij 37 °C: 1,97 osmol/kg.

Viscositeit bij 37 °C: 5,3 mPa.s

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd 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 voor het gebruik in de injectiespuit worden opgezogen en mag niet worden verdund. Eventuele ongebruikte restanten contrastvloeistof moeten worden vernietigd, en mogen niet worden gebruikt voor ander MRI onderzoek.

Om de mogelijke risico's van extravasatie van MultiHance in het spierweefsel te voorkomen dient men erop toe te zien dat de i.v. naald of canule zorgvuldig in de vena wordt aangebracht.

De oplossing dient intraveneus te worden toegediend als bolus of als langzame injectie (10 ml/min), zie tabel aangaande de post-contrast tomografische acquisitie.

Na de injectie dient een spoeling met een 9 mg/ml (0.9%) fysiologische zoutoplossing plaats te vinden.

Post-contrast tomografische acquisitie:

<u>Lever</u>	<u>Dynamische tomografie:</u>	<u>Onmiddellijk na een bolus injectie.</u>
	<u>Vertraagde tomografie:</u>	Tussen de 40 en 120 minuten na de injectie, afhankelijk van de individuele tomografische behoefte.

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 Contra-indicaties

MultiHance dient niet te worden toegepast 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 ondervonden ten gevolge van andere gadoliniumchelaten.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van diagnostische contrastmiddelen, zoals MultiHance, dient te worden beperkt tot ziekenhuizen of klinieken die zijn toegerust voor noodbehandelingen, en waar apparatuur voor hartlongreanimatie onverwijld beschikbaar is.

Patiënten moeten gedurende 15 minuten na injectie zorgvuldig worden bewaakt, aangezien de meerderheid van ernstige reacties binnen dit tijdsbestek optreedt. De patiënt moet in de ziekenhuisomgeving blijven tot één uur na de injectie.

Algemeen geaccepteerde veiligheidsprocedures die noodzakelijk zijn bij magnetische resonantie tomografie, zoals uitsluiting van ferromagnetische voorwerpen, zoals bijvoorbeeld pacemakers en aneurysma-klemmen, dienen ook bij gebruik van MultiHance te 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.

Overgevoeligheidsreacties

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 overgevoeligheidsreacties te behandelen.

Verwaarloosbare hoeveelheden benzylalcohol (< 0,2%) kunnen tijdens de bewaarperiode vrijkomen uit gadobenaatdimeglumine. Toch moet MultiHance niet gebruikt worden bij patiënten die overgevoelig zijn gebleken voor benzylalcohol.

Zoals ook het geval is bij andere gadoliniumchelaten, mag een met contrast versterkte MRI niet uitgevoerd worden binnen 7 uur na een MRI met MultiHance als contrastmiddel, dit om de klaring van MultiHance uit het lichaam mogelijk te maken.

Wees voorzichtig om lokale extravasatie van MultiHance gedurende intraveneuze 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 het verband zijn gebracht met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30ml/min/1,73m²). 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 perioperatieve levertransplantatieperiode, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na 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

Interactiestudies met andere geneesmiddelen zijn tijdens de klinische ontwikkeling van MultiHance niet uitgevoerd. In het klinisch onderzoek met MultiHance 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 van het vermogen om machines te bedienen

Er wordt geen tot een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verwacht bij het gebruik van MultiHance.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de klinische ontwikkeling van MultiHance zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

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, Overgevoeligheidsr eactie	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

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**
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, Hypotensie, Blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:			Longoedeem Dyspnoe, Laryngospasme, Piepende ademhaling, Rinitis, Hoesten	Ademhalingsfalen Laryngaal oedeem Hypoxie Bronchospasme
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Misselijkheid	Diarree, Braken, Droge mond	Speekselvloed, Abdominale pijn	Oedeem van de mond
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, Rash waaronder erytheem, maculaire en maculopapulaire huiduitslag, Pruritus	Gezichtsoedeem, meer zweten	Angio oedeem
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Myalgie	
Nier- en urine­wegaandoeningen		Proteïnurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, Gevoel van warmte, reactie op de plaats van injectie waaronder pijn op de injectieplaats, ontsteking, brandend gevoel, warmte, koude, ongemak, erytheem, paresthesie en pruritus	Pijn op 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 lactaatdehydrogenase	

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

**Aangezien deze reacties niet werden opgemerkt gedurende klinische studies met 5,712 patiënten, treden zij naar schatting zelden op ($\geq 1/10,000$, $<1/1000$).

De meest geschikt MedDRA-term (versie 16.1) werd gebruikt om een bepaalde reactie, hun symptomen en gerelateerde aandoeningen te beschrijven.

*** Allergisch acuut coronair syndroom

Deze bevindingen hadden voor het grootste deel betrekking op patiënten bij wie voordien al sprake was van een verminderde leverfunctie of een bestaande metabole aandoening.

Voor het grootste deel waren deze bijwerkingen niet ernstig, van voorbijgaande aard en verdwenen zij spontaan zonder effecten na te laten. Er werd geen verband gezien met leeftijd, geslacht of dosering.

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 op de plaats van injectie als gevolg van extravasatie van het contrastmiddel leidend tot lokale pijn of branderig gevoel, zwelling, blaarvorming 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
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 tot heden geen meldingen van overdosering. Hierdoor zijn tekenen of symptomen van overdosering nog niet bekend. Doseringen tot 0,4 mmol/kg zijn toegediend aan gezonde vrijwilligers zonder dat ernstige bijwerkingen optraden. Echter, doseringen boven de goedgekeurde dosering worden niet aangeraden. In geval van overdosering dient de patiënt zorgvuldig te worden geobserveerd en is symptoombestrijding aangewezen.

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: paramagnetische contrastmiddelen, ATC code V08CA08

Werkingsmechanisme and farmacodynamische effecten

Het gadoliniumchelaat gadobenaatdimeglumine verkort de longitudinale relaxatietijd (T1) en de transversale relaxatietijd (T2) van de waterprotonen die in de weefsels aanwezig zijn.

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 laat een aanzienlijke toename van de relaxatie zien bij overgang van een oplossing in water naar een oplossing 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 de detectie van beschadigingen die niet gevisualiseerd werden in pre-contrast MRI onderzoek bij patiënten met bekend of vermoed hepatocellulair carcinoom of metastasering. De aard van de laesies die zijn zichtbaar gemaakt na contrastverhoging met MultiHance zijn niet onderzocht door middel van pathologisch-anatomisch onderzoek. Verder bleek bij het bestuderen van het effect op de behandeling van de patiënt dat het visualiseren van post-contrastversterkte laesies niet altijd verbonden was met een verandering van het therapeutisch beleid.

MultiHance veroorzaakt in de lever een aanzienlijke en aanhoudende toename van de intensiteit van het signaal in de T1-gewogen beelden in het normale leverparenchym. De toename van de intensiteit van het signaal blijft minstens twee uur na de toediening van doses van 0,05 of 0,10 mmol/kg op hoog niveau.

Het contrast tussen focale leverbeschadigingen en het normale parenchym wordt bijna onmiddellijk na de bolus-injectie (binnen 2-3 minuten) waargenomen in de dynamische T1-gewogen beelden. Vervolgens vermindert het contrast enigszins, vanwege de toename in intensiteit als gevolg van niet-specifieke signaalversterking door de laesies.

Echter, de toenemende "wash-out" van MultiHance uit de laesies, samen met het voortduren van een hoge signaalintensiteit in het normale parenchym, worden geacht te resulteren in een betere waarneming van de laesies en een lagere detectiegrens van de plaats van de laesies tussen 40 en 120 minuten na toediening van MultiHance.

Gegevens van de belangrijkste fase II en fase III studies bij patiënten met leverkanker laten zien dat, vergeleken met andere vormen van beeldvormende modaliteiten (b.v. intraoperatieve ultrasonografie, CT angioportografie, CTAP of CT-onderzoek na intra-arteriële injectie van geïodeerde olie), in d.m.v. MultiHance contrast-versterkte MRI scans een gemiddelde gevoeligheid van 95% en een gemiddelde specificiteit van 80% werd gevonden bij de detectie van leverkanker of metastasen in patiënten met het vermoeden van deze omstandigheden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek bij de mens kan het best beschreven worden met behulp van een bi-exponentieel vervalmodel. De schijnbare verdeling- en eliminatiehalfwaardetijden blijken te liggen tussen 0,085 en 0,117 uur respectievelijk 1,17 en 1,68 uur. Het schijnbare totale verdelingsvolume, dat varieert van 0,170 tot 0,248 l/kg lichaamsgewicht, duidt er op dat de stof in plasma en extracellulaire ruimte verdeeld wordt.

Het gadobenaat-ion wordt snel uit het plasma geëlimineerd en voornamelijk 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 renale klaring, die tussen 0,082 en 0,104 l/uur per kg lichaamsgewicht ligt, tonen aan dat de stof voornamelijk wordt uitgescheiden d.m.v. glomerulaire filtratie. Plasmaconcentratie en oppervlakken onder de curve (AUC's) tonen een statistisch significant lineair verband met de toegediende dosis. Binnen 24 uur na injectie wordt het gadobenaat-ion voor 78-94% in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden. Een percentage van 2-4% van de dosis wordt teruggevonden in de feces.

Bij beschadiging van de bloed-hersenbarrière of van de normale vaatwand kan penetratie van het gadobenaat-ion 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-compartimentenmodel 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

Uit niet-klinisch onderzoek blijken geen bijzondere risico's voor de mens. Dit is gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot farmacologische veiligheid, chronische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogene potentie. Weliswaar werden preklinische effecten gezien, maar uitsluitend bij blootstelling aan grote hoeveelheden die ver boven de maximale humane blootstelling liggen; dit heeft dan ook geen klinische relevantie voor het gebruik.

Dierexperimenteel onderzoek toonde aan dat de lokale verdraagbaarheid van MultiHance gering is, vooral bij accidentele paraveneuze toediening waar ernstige lokale reacties, zoals necrose en roefvorming werden waargenomen.

De lokale verdraagbaarheid bij accidentele intra-arteriële toediening is niet onderzocht; het is derhalve van groot belang dat de i.v. naald of canule op correcte wijze in de vena wordt aangebracht (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap en lactatie

In dierexperimenteel onderzoek werden geen ongewenste effecten op het embryo of de foetale ontwikkeling gezien na dagelijkse intraveneuze toediening van gadobenaatdimeglumine in ratten. Tevens werden geen neveneffecten gezien op de fysieke- en gedragsontwikkeling van de nakomelingen van de rat. Echter, bij konijnen zijn na herhaald dagelijks doseren geïsoleerde gevallen van skeletafwijkingen en twee gevallen van viscerale malformaties gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie.

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 microbiologische oogpunt dient de oplossing na het opzuigen in de injectiespuit onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Glazen, kleurloze injectieflacons type I met elastomeer afsluiting en aluminium zegel met polypropyleen dop, met een inhoud van 5 ml, 10 ml, 15 ml en 20 ml.
- Kit met toedieningsapparaten: 15 en 20 ml injectieflacon, spuit voor magnetische resonantie automatische injector ((65 ml spuit (polyethyleen tereftalaat / polycarbonaat), 115 ml spuit (polyethyleen tereftalaat / polycarbonaat), connector (PVC / polycarbonaat / polypropyleen / silicone), 2 spikes (ABS)), 20 G beveiligde katheter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

MultiHance moet direct voor het gebruik in de injectiespuit worden opgezogen en mag niet worden verdund.

Controleer voor het gebruik of de injectieflacons en de sluiting niet beschadigd zijn. De oplossing mag niet verkleurd zijn en er mogen geen deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn.

Indien MultiHance in combinatie met een injectiesysteem wordt gebruikt, dienen de verbindingsslangen naar de patiënt en de relevante wegwerpdelen na ieder patiëntenonderzoek te worden vervangen. De aanvullende instructies van de toedieningssystemen moeten eveneens opgevolgd worden.

Het afneembare traceeretiket op de injectieflacon 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.

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

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

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeier-Strasse 116
D-78467 Konstanz
Duitsland

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

RVG 22324

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 1998
Datum van laatste hernieuwing: 21 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8: Mei 2020