

1. LEGEMIDLETS NAVN

MultiHance 334 mg/ml (0,5 mmol/ml) injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder: gadobensyre 334 mg (0,5 mmol) som dimegluminsalt (gadobenatdimeglumin 529 mg = gadobensyre 334 mg + meglumin 195 mg).

10 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder: gadobensyre 3340 mg (5 mmol) som dimeglubinsalt (gadobenatdimeglumin 5290 mg = gadobensyre 3340 mg + meglumin 1950 mg).

15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder: gadobensyre 5010 mg (7,5 mmol) som dimeglubinsalt (gadobenatdimeglumin 7935 mg = gadobensyre 5010 mg + meglumin 2925 mg).

20 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder: gadobensyre 6680 mg (10 mmol) som dimeglubinsalt (gadobenatdimeglumin 10580 mg = gadobensyre 6680 mg + meglumin 3900 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs til svakt gul vandig oppløsning.

Osmolalitet ved 37°C: 1,97 osmol/kg

Viskositet ved 37°C: 5,3 mPa.s

pH: 6,9-7,3

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

MultiHance er et paramagnetisk kontrastmiddel for diagnostisk bruk ved magnetisk resonanstomografi (MR) av leveren hos voksne og barn (over 2 år)

MultiHance bør kun brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MR-avbildning og når forsinket faseavbildning er nødvendig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av gadobensyre hos voksne og barn er 0,05 mmol/kg kroppsvekt (0,1 ml/kg av oppløsningen på 0,5 M). Den laveste dosen som gir tilstrekkelig forsterkning for diagnostiske formål, skal brukes. Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overskride den anbefalte dosen per kg kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Dersom det er påkrevd, kan injeksjonen gjentas hos personer med normal nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

MultiHance skal brukes umiddelbart etter anbrudd og skal ikke fortynnes. All injeksjonsvæske som ikke benyttes skal kasseres, og skal ikke brukes til andre MR-undersøkelser.

Ved anvendelse av sprøyten skal den gjengete toppen på stempelstangen vris med urviseren inn i stempelet og skyves framover noen få millimeter for å oppheve mulig friksjon mellom stempelet og sprøytesylinderen.

Mens sprøyten holdes loddrett (med sprøytehetten opp), fjernes sprøytehetten aseptisk fra toppen av sprøyten og en steril engangskanyle eller 5/6 slange med kompatibel luer-lock kobles til sprøyten ved en trykk-vri bevegelse.

Mens sprøyten fortsatt holdes loddrett, skal stempelet skyves oppover til all luft er fjernet og væsken enten kommer til syne i kanylespissen eller slangen er fullstendig fylt.

For å minimere risikoen for ekstravasjon av injeksjonsvæske til vevet, er det viktig å forsikre seg om at i.v.-nålen eller -kanylen ligger på plass i venen.

Injeksjonen skal gjennomføres etter vanlig aspirasjonsprosedyre.

Legemidlet skal gis intravenøst enten som en bolusinjeksjon eller som langsom injeksjon (10 ml/min). Se tabell for tidspunkt for avbildning/undersøkelse.

Injeksjonen skal etterfølges av skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Tidspunkt for avbildning/undersøkelse:

<u>Lever</u>	Dynamisk undersøkelse:	Umiddelbart etter bolusinjeksjon.
	Forsinket undersøkelse:	Mellom 40 og 120 minutter etter injeksjonen, avhengig av individuelle behov.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av MultiHance bør unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²) og hos pasienter i den perioperative fasen av levertransplantasjon med mindre informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke er tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelser uten kontrast (se informasjon om nedsatt nyrefunksjon i pkt. 4.4).

Dersom bruk av MultiHance ikke kan unngås, bør dosen ikke overskride 0,05 mmol/kg kroppsvekt. På grunn av manglende informasjon om gjentatt administrering, skal injeksjoner med MultiHance ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anses som nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, fordi nedsatt leverfunksjon har liten effekt på farmakokinetikken til MultiHance.

Eldre (65 år og eldre)

Dosejustering er ikke nødvendig. Det bør utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Bruk av MultiHance er ikke anbefalt hos barn under 2 år.

4.3 Kontraindikasjoner

MultiHance er kontraindisert hos:

- pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pasienter med kjent allergi mot eller bivirkninger av andre gadoliniumchelater

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av diagnostiske kontrastmidler som MultiHance, bør begrenses til sykehus eller klinikker bemannet for intensivpleie og hvor utstyr for hjerte-lunge-redning er lett tilgjengelig.

Pasienten må overvåkes nøye i 15 minutter etter injeksjonen ettersom de fleste alvorlige reaksjoner skjer i dette tidsrommet. Pasienten bør bli værende på sykehuset i én time etter injeksjonstidspunktet. Sikkerhetsregler for magnetresonanstomografi må følges nøye. Ferromagnetiske gjenstander, som pacemaker og karklemmer, må fjernes før undersøkelse med MultiHance.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kardiovaskulær sykdom.

Sannsynligheten for kramper under undersøkelsen kan være økt hos pasienter som lider av epilepsi eller hjernelesjoner. Forsiktighet er nødvendig ved undersøkelse av disse pasientene (f.eks. overvåking av pasienten), og utstyr og legemidler bør være tilgjengelig for rask behandling av mulige kramper.

Etter administrering av gadobensyre, kan gadolinium bli værende i hjernen og i annet vev i kroppen (skjelett, lever, nyrer, hud), og kan forårsake doseavhengige økninger i T1-vektet signalintensitet i hjernen, spesielt i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. Kliniske konsekvenser er ikke kjent. Mulige diagnostiseringsfordeler ved bruk av MultiHance hos pasienter som vil ha behov for gjentatte skanninger, bør vurderes opp mot potensialet for avleiring av gadolinium i hjernen og annet vev.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Som med andre gadoliniumchelater, må muligheten for en reaksjon alltid tas i betraktning, spesielt hos pasienter med astma eller andre allergiske lidelser i anamnesen. Dette inkluderer alvorlige, livstruende eller fatale anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner som involverer én eller flere systemer i kroppen, hovedsakelig respirasjons-, kardiovaskulære og/eller mukokutane systemer.

Kvalifisert personell og nødvendige medisiner bør være tilgjengelig før administrering av MultiHance, for å behandle hypersensitivitetsreaksjoner.

Ubetydelige mengder benzylalkohol (<0,2 %) kan frigjøres fra gadobenatdimeglumin under lagring. MultiHance skal likevel ikke brukes hos pasienter med tidligere kjent overfølsomhet overfor benzylalkohol. Som for andre gadoliniumchelater bør en kontrastforsterket MR-undersøkelse ikke utføres før 7 timer etter en MultiHance-forsterket MR-undersøkelse, for å gi kroppen mulighet til å eliminere MultiHance.

Det bør utvises forsiktighet for å unngå lokal ekstravasjon under intravenøs administrering av MultiHance. Skulle ekstravasasjon oppstå, evaluer om lokale reaksjoner utvikler seg, og behandle som nødvendig (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

Nedsatt nyrefunksjon

Før administrering av MultiHance bør alle pasienter kartlegges for nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorieundersøkelser.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert i forbindelse med bruk av enkelte gadoliniumbaserte kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er spesielt utsatt ettersom insidensen av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Da NSF kan oppstå ved bruk av MultiHance, bør dette preparatet unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter i perioperativ levertransplantasjonsfase med mindre informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelse uten kontrast.

Hemodialyse kort tid etter administrering av MultiHance kan være nyttig for å fjerne MultiHance fra kroppen. Det foreligger ikke data som støtter igangsetting av hemodialyse for å forebygge eller behandle NSF hos pasienter som ikke allerede får hemodialysebehandling.

Eldre

Det er spesielt viktig å undersøke pasienter på 65 år og eldre for nedsatt nyrefunksjon, da nyreclearance av gadobenatdimeglumin kan være redusert hos eldre.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Interaksjonsstudier er ikke gjennomført under utviklingen av MultiHance. Ingen legemiddelinteraksjoner er imidlertid rapportert under de kliniske studiene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadobenatdimeglumin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved gjentatte høye doser (se pkt. 5.3). MultiHance skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadobenatdimeglumin nødvendig.

Amming

Kontrastmidler som inneholder gadolinium skilles ut i svært små mengder i morsmelk (se pkt. 5.3). Da mengdene som skilles ut i morsmelken er små og absorpsjonen i tarmen er dårlig, er det ved kliniske doser ikke forventet noen effekt på spedbarnet. Legen bør i samarbeid med kvinnen som ammer vurdere om ammingen skal fortsette eller opphøre i 24 timer etter avsluttet administrering av MultiHance.

4.7 Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MultiHance har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert under de kliniske studiene av MultiHance.

Organklasser	Kliniske studier			Overvåkning etter markedsføring
	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, hypersensitivitetsreaksjon	Anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Kramper, synkope, hypoestesi, tremor, parosmia	Bevisstløshet
Øyesykdommer			Synssvekkelse	Konjunktivitt
Hjertesykdommer		A-V blokk (1. grad), takykardi	Iskemi i myokardium, bradykardi	Hjertestans, Kounis syndrom***, cyanose
Karsykdommer		Hypertensjon, hypotensjon, rødme		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungeødem, dyspné, laryngospasme, hvesende pust, rhinitt, hoste	Respirasjonssvikt, larynxødem, hypoksi, bronkospasme

Organklasser	Kliniske studier			Overvåking etter markedsføring
	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent**
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, oppkast, munntørhet	Økt spyttproduksjon, buksmerter	Munnødem
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria, utslett inkludert erytematøst utslett, makulært og makulopapulært utslett, pruritus	Ansiktsødem, økt svetting	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, hetetokter, reaksjon på injeksjonsstedet, inkludert smerte på injeksjonsstedet, inflammasjon, svie, varmfølelse, kuldefølelse, ubehag, erytem, parestesi og pruritus	Brystsmerter, asteni, malaise, frysninger	Hevelse på injeksjonsstedet, vesikler på injeksjonsstedet
Undersøkelser		Elektrokardiografiske avvik*, økt bilirubin i blod, økning i blod av transaminaser, gamma-glytamyl-transferase og kreatinin	Redusert albumin i blod, økt alkalisk fosfatase, økt jern i blod, økning i laktisk dehydrogenase	

* Elektrokardiografiske avvik inkluderer elektrokardiografisk forlenget QT, elektrokardiografisk forkortet QT, elektrokardiografisk T-bølgeinversjon, elektrokardiografisk PR-forlengelse, elektrokardiografisk forlenget QRS-kompleks.

** Siden reaksjonene ikke ble observert i kliniske studier med 5712 subjekter er beste estimat at relativ forekomst er sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000).

Det mest aktuelle MedDRA (versjon 16.1) begrepet brukes til å beskrive en viss reaksjon, dens symptomer og relaterte lidelser.

*** Akutt allergisk koronarsyndrom

Funn på laboratorieprøver ble for det meste sett hos pasienter med tidligere kjent svekkelse av leverfunksjon eller stoffskiftesykdom.

Majoriteten av disse bivirkningene var ikke alvorlige, men forbigående og forsvant spontant uten vedvarende effekter. Det fantes ingen tegn til korrelasjon med alder, kjønn eller gitt dose.

Som med andre gadoliniumchelater er det rapportert anafylaktiske/ anafylaktoide/ hypersensitivitetsreaksjoner. Disse reaksjonene manifesterte seg med varierende alvorlighetsgrad opp til anafylaktisk sjokk og død, og involverte ett eller flere organsystem, for det meste respiratoriske, kardiovaskulære og/eller mukokutane systemer.

Kramper er rapportert etter administrasjon av MultiHance hos pasienter med tidligere kramper, hjernesvulster eller metastaser, eller andre cerebrale lidelser (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Reaksjoner på administrasjonsstedet på grunn av ekstravasjon av kontrastvæske er blitt rapportert. Dette medfører lokale smerter eller brennende følelse, hevelse, blemmedannelse og, i sjeldne tilfeller når lokal hevelse er alvorlig, nekrose. Sjeldne tilfeller av lokal tromboflebitt er også rapportert (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Enkeltilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert ved bruk av MultiHance hos pasienter som samtidig bruker andre gadoliniumbaserte kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Organklasser	Bivirkninger	
	Kliniske studier	
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet
Øyesykdommer		Smerte i øynene, øyelokksødem
Karsykdommer		Rødme
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Buksmerter
Hud- og underhudsykdommer		Utslett, økt svetting
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Brystsmerter, smerte på injeksjonsstedet, pyreksi

Bivirkningene som er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med MultiHance i kliniske studier og som er listet opp ovenfor var ikke alvorlige. Bivirkningene identifisert under overvåking etter markedsføring indikerer at sikkerhetsprofilen til MultiHance er lik hos barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om noen tilfeller av overdosering. Derfor er ingen tegn og symptomer ved overdosering karakterisert. Doser opp til 0,4 mmol/kg ble administrert til friske frivillige uten noen alvorlige bivirkninger. Doser større enn den spesifiserte, godkjente dose anbefales likevel ikke. Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye og behandles symptomatisk.

MultiHance kan fjernes ved hemodialyse. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at hemodialyse er egnet til forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paramagnetiske kontrastmidler, ATC-kode V08CA08.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Gadoliniumchelatat gadobenatdimeglumin forkorter den longitudinelle (T_1) og transverselle relaksasjonstiden (T_2) hos vevets vannprotoner.

Gadobenatdimeglumins relakserende egenskaper i vannløsninger er: $r_1 = 4,39$ og $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ved 20 MHz.

Gadobenatdimeglumins relakserende egenskaper øker kraftig ved overgang fra vannløsninger til løsninger som inneholder serumproteiner; $r_1 = 9,7$ og $r_2 = 12,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ i human plasma.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ved undersøkelse av leveren kan MultiHance avsløre lesjoner som ikke er synlig ved MR-undersøkelse uten kontrastforsterkning av pasienter med kjent eller mistenkt hepatocellulær kreft eller metastatisk sykdom. Karakteren hos de lesjoner som synliggjøres etter kontrastforsterkning med MultiHance har ikke blitt verifisert ved patologisk, anatomisk undersøkelse. Videre var, i de tilfeller der dette ble vurdert, avsløringen av lesjoner ved kontrastforsterkning ikke alltid fulgt av en forandring i behandlingen av pasienter.

I leveren gir MultiHance en sterk og konstant forsterkning av signalintensiteten av normalt parenkym på T_1 -vektede bilder. Forsterkningen av signalintensiteten blir stående på et høyt nivå i minst to timer etter administrering av doser på 0,05 eller 0,10 mmol/kg. Kontrasten mellom fokale leverlesjoner og normalt parenkym ses nesten umiddelbart etter bolusinjeksjon (inntil 2-3 minutter) på T_1 -vektede dynamiske bilder. Kontrasten har en tendens til å avta på senere tidspunkter på grunn av ikke-spesifikk forsterkning av lesjonen. Imidlertid leder progressiv utvaskning av MultiHance fra lesjonene og den konstante forsterkningen av signalintensiteten av normalt parenkym til bedre detekterbarhet av lesjonene og lavere terskelverdi for deteksjonene mellom 40 og 120 minutter etter administrering av MultiHance.

Data fra de pivotale fase II- og fase III-studiene av pasienter med leverkreft indikerer at sammenlignet med andre bildegivende metoder (f. eks. intraoperativ ultralyd, datatomografisk angio-portografi, CTAP, eller datatomografi etter intra-arteriell injeksjon av jodisert olje), var det med MultiHance-forsterkede MR-bilder en middels følsomhet på 95 % og en middels spesifisitet på 80 % for oppdagelse av leverkreft eller metastaser hos pasienter der det forelå høy mistanke om disse tilstander.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Human farmakokinetikk er godt beskrevet ved en bieksponensiell oppløsningsmodell. Tilsynelatende halveringstid for distribusjon varierer mellom 0,085 og 0,117 timer og for eliminering mellom 1,17 og 1,68 timer. Det tilsynelatende totale distribusjonsvolumet, som varierer mellom 0,170 og 0,248 l/kg kroppsvekt, indikerer at substansen distribueres i plasma og det ekstracellulære rommet.

Gadobenationet fjernes raskt fra plasma og utskilles hovedsakelig i urinen og i mindre utstrekning i gallen. Total plasmaclearance, som varierer mellom 0,098 og 0,133 l/time/kg kroppsvekt og renal clearance, som varierer mellom 0,082 og 0,104 l/time/kg kroppsvekt, indikerer at substansen hovedsakelig elimineres ved glomerulær filtrasjon. Plasmakonsentrasjonen og AUC-verdien viser statistisk signifikant lineær avhengighet av den administrerte dosen. Gadobenationet utskilles uforandret i urinen i mengder som tilsvarer 78 – 94 % av gitt dose innen 24 timer. Mellom 2 og 4 % av dosen gjenfinnes i feces.

Skadet blod-hjerne-barriere eller abnorm vaskularisering gjør det mulig for gadobenationet å passere inn i lesjonen.

Det ble utført en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data på systemisk legemiddelkonsentrasjon over tid etter en intravenøs injeksjon av gadobenatdimeglumin fra 80 personer (40 voksne friske frivillige og 40 pediatrike pasienter) i alderen 2 til 47 år. Kinetikken til gadolinium ned til 2 års alderen kunne beskrives av en to-kompartimentmodell med standard allometriske koeffisienter og en kovariateffekt av kreatininclearance (som reflekterer glomerulær filtrasjonshastighet) på gadoliniumclearance. Verdiene for de farmakokinetiske parameterne (tilsiktet voksen kroppsvekt) var forenelig med tidligere rapporterte verdier for MultiHance, og forenelig med den antatte fysiologien som ligger til grunn for distribusjon og eliminering av MultiHance: distribusjon til ekstracellulærvæske (tilnærmet 15 l hos voksne, eller 0,21 l/kg) og eliminering ved glomerulær filtrasjon (tilnærmet 130 ml plasma per minutt hos voksne, eller 7,8 l/t og 0,11 l/t/kg). Clearance og distribusjonsvolum sank progressivt hos yngre personer grunnet mindre kroppsstørrelse. Denne effekten kunne stort sett gjøres opp for ved å normalisere farmakokinetiske parametere for kroppsvekt. Basert på analysene, gir vektbasert dosering av MultiHance tilsvarende systemisk eksponering (AUC) og maksimum konsentrasjon (C_{\max}) som rapportert hos

voksne, og bekrefter at ingen dosejustering er nødvendig hos den pediatrike populasjonen over den foreslåtte alderen (2 år og eldre).

Gadobensyre er en lineær GdCA. Studier har vist at gadolinium holdes tilbake i kroppen etter eksponering for GdCAer. Dette omfatter tilbakeholdelse i hjernen og i annet vev og organer. Med lineære GdCAer kan dette forårsake doseavhengige økninger i T1-vektet signalintensitet i hjernen, spesielt i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. Signalintensiteten øker og ikke-kliniske data viser at gadolinium frigjøres fra lineære GdCAer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I virkeligheten ble prekliniske effekter bare observert i doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer liten klinisk relevans.

Dyrestudier viste dårlig lokal toleranse for MultiHance spesielt ved utilsiktet paravenøs applikasjon da alvorlig lokal reaksjon som nekrose og sårkorpedannelse kunne iakttas.

Lokal toleranse ved utilsiktet intraarteriell applikasjon er ikke undersøkt. Det er derfor spesielt viktig at i.v.- nålen eller kanylen blir korrekt plassert i en vene (se pkt. 4.2).

Graviditet og amming

I dyrestudier ble ingen uheldige effekter på utviklingen av embryo eller foster observert etter daglig intravenøs administrasjon av gadobenatdimeglubin til rotter. Likeledes ble ingen avvik observert med hensyn på fysisk eller adferdsmessig utvikling hos rotnenes avkom. Etter gjentatt daglig dosering til kaniner ble det imidlertid rapportert enkelte tilfeller av skjelettavvik og to tilfeller av misdannelser i indre organer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- 10 ml, 15 ml og 20 ml oppløsning fylt i transparente enkeltdose plastsprøyter (polycycloolefin) med klorbutylgummistempel og toppdeksel.
- Sett med administrasjonsheter: 15 og 20 ml ferdigfylt sprøyte, 20 ml sprøyte (polypropylen), forbindelsesledd med 3-veis stoppekran (polykarbonat), spiss (ABS/polypropylen), 20 G festet kateter.

- Sett med administrasjonsenheter: 15 og 20 ml ferdigfylt sprøyte, sprøyte til autoinjektor for MR [(115 ml sprøyte (polyetylen tereftalat/polykarbonat), forbindelsesledd (PVC/polykarbonat/polypropylen/silikon), spiss (ABS)], 20 G festet kateter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Før bruk skal det kontrolleres at beholderen og forseglingen ikke er skadet, at oppløsningen ikke er misfarget og at den ikke inneholder noen synlige partikler.

Den avrivbare springsetiketten på sprøyten bør festes på pasientjournalen for nøyaktig registrering av det gadoliniumbaserte kontrastmiddelet som er brukt. Anvendt dose skal også registreres. Dersom elektroniske pasientjournaler blir benyttet, bør legemidlets navn, batchnummer og dose legges inn i pasientjournalen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bracco Imaging S.p.A
Via Egidio Folli 50
Milano
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSNUMMER

07-4726

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.07.2008

Dato for siste fornyelse: 21.07.2012

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2020