

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MultiHance, 529 mg/ml (0,5 mmol/ml), roztwór do wstrzykiwań dożylnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera: 334 mg kwasu gadobenowego (0,5 M) w postaci soli dimegluminy.

[529 mg gadobenianu dimegluminy = 334 mg kwasu gadobenowego + 195 mg megluminy].

5 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera: 1670 mg kwasu gadobenowego (2,5 mmol) w postaci soli dimegluminy.

[2645 mg gadobenianu dimegluminy = 1670 mg kwasu gadobenowego + 975 mg megluminy].

10 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera: 3340 mg kwasu gadobenowego (5 mmol) w postaci soli dimegluminy.

[5290 mg gadobenianu dimegluminy = 3340 mg kwasu gadobenowego + 1950 mg megluminy]

15 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera: 5010 mg kwasu gadobenowego (7,5 mmol) w postaci soli dimegluminy.

[7935 mg gadobenianu dimegluminy = 5010 mg kwasu gadobenowego + 2925 mg megluminy]

20 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera: 6680 mg kwasu gadobenowego (10 mmol) w postaci soli dimegluminy.

[10580 mg gadobenianu dimegluminy = 6680 mg kwasu gadobenowego + 3900 mg megluminy]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty roztwór wodny w bezbarwnych fiolkach.

Osmolalność w temperaturze 37°C: 1970 mOsm/kg.

Lepkość w temperaturze 37°C: 5,3 mPa.s

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy MultiHance jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym wykorzystywanym w diagnostyce obrazowej metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. magnetic resonance imaging, MRI) wątroby u dorosłych i dzieci (w wieku powyżej 2 lat).

MultiHance należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI) bez wzmocnienia kontrastowego oraz gdy wymagane jest obrazowanie w fazie opóźnionej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka gadobenianu dimegluminy u dorosłych pacjentów i dzieci wynosi 0,05 mmol/kg masy ciała (0,1 ml/kg roztworu 0,5 M). Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą wzmocnienie kontrastowe wystarczające dla celów diagnostycznych. Dawkę należy obliczyć w oparciu o masę ciała pacjenta i nie powinna ona przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Sposób podawania:

Droga podania: podanie dożylnie

Produkt leczniczy MultiHance należy naciągnąć do strzykawki bezpośrednio przed zastosowaniem i nie wolno go rozcieńczać. Niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić. Nie wolno użyć go do badań innych pacjentów.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko wynaczynienia produktu leczniczego MultiHance, należy sprawdzić, czy igła do wstrzykiwań dożylnych lub kaniula są prawidłowo wprowadzone do żyły.

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie w formie wstrzyknięcia w bolusie lub wstrzyknięcia powolnego (10 ml/min.), bez rozcieńczenia.

MRA: produkt należy podawać dożylnie w bolusie, ręcznie lub z użyciem automatycznego wstrzykiwacza.

Po wstrzyknięciu produktu leczniczego należy przepłukać kaniulę lub igłę, podając dożylnie roztwór soli fizjologicznej.

Akwizycja obrazów po podaniu środka kontrastowego:

| | | |
|---------|--------------------------------|--|
| Wątroba | <u>Obrazowanie dynamiczne:</u> | <u>Bezpośrednio po wstrzyknięciu produktu leczniczego.</u> |
| | <u>Obrazowanie opóźnione:</u> | W okresie od 40 do 120 minut po wstrzyknięciu, w zależności od indywidualnych potrzeb. |

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania produktu leczniczego MultiHance u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. glomerular filtration rate, GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby, chyba że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym (patrz punkt 4.4). Jeżeli nie można uniknąć zastosowania produktu leczniczego MultiHance, wówczas dawka nie powinna być większa niż 0,05 mmol/kg masy ciała. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięcie MultiHance nie powinno się powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ zaburzenia czynności wątroby miały niewielki wpływ na farmakokinetykę produktu leczniczego MultiHance.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego MultiHance jest przeciwwskazane u:

- pacjentów z nadwrażliwością na gadobenian dimegluminy lub na którykolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- pacjentów z alergią lub innymi niepożądanymi reakcjami na pochodne chelatowe gadolinu w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie diagnostycznych środków kontrastowych, takich jak produkt leczniczy MultiHance, powinno być ograniczone do ośrodków zatrudniających personel wyszkolony w zakresie intensywnej opieki medycznej w stanach nagłych i dysponujących łatwo dostępnym sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO).

W ciągu 15 minut po podaniu produktu leczniczego MultiHance pacjenci powinni pozostawać pod szczególną kontrolą lekarską, gdyż większość ewentualnych poważnych działań niepożądanych występuje w tym czasie. Po zastosowaniu produktu leczniczego MultiHance pacjent powinien pozostać pod obserwacją personelu medycznego przynajmniej przez godzinę.

W trakcie badania z wykorzystaniem produktu leczniczego MultiHance, należy przestrzegać ogólnie przyjętych zasad bezpieczeństwa dotyczących badań metodą MRI.

Nie należy wykonywać badań metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z rozrusznikiem serca lub klipsami zamykającymi tętniak i innymi elementami o właściwościach ferromagnetycznych.

U pacjentów z chorobami układu krążenia zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w trakcie oraz po podaniu produktu leczniczego.

U pacjentów z padaczką lub z uszkodzeniami mózgu prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek podczas badania może być większe. Niezbędne jest zachowanie środków ostrożności w trakcie badania tych pacjentów (np. monitorowanie). Powinny być dostępne sprzęt i produkty lecznicze potrzebne do szybkiego leczenia ewentualnych drgawek.

Po podaniu produktu gadobenianu dimegluminy, gadolin może odkładać się w mózgu i innych tkankach organizmu (kościach, wątrobie, nerkach, skórze) oraz może powodować zależne od dawki wzmocnienie intensywności sygnału w mózgu widoczne w obrazie T1 zależnym, szczególnie w jądrze zębatym, gałce bladej i wzgórzu. Konsekwencje kliniczne nie są znane. Należy rozważyć możliwe korzyści diagnostyczne wynikające ze stosowania produktu gadobenianu dimegluminy u pacjentów, którzy wymagają wielokrotnego przeprowadzania badań obrazowych, wobec potencjalnego odkładania się gadolinu w mózgu i innych tkankach.

Reakcje nadwrażliwości

Tak, jak w przypadku innych chelatów gadolinu, należy zawsze rozważyć możliwość wystąpienia poważnych reakcji anafilaktycznych w tym wstrząsu anafilaktycznego, zagrażających życiu lub mogących zakończyć się zgonem. Reakcje te przebiegają z udziałem jednego lub większej ilości układów organizmu, głównie układu oddechowego, układu krążenia, skóry i (lub) błon śluzowych, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą astmą lub innymi chorobami alergicznymi.

Przed podaniem produktu leczniczego Multi Hance należy sprawdzić dostępność przeszkolonego personelu oraz produktów leczniczych stosowanych w leczeniu reakcji nadwrażliwości.

Produkt leczniczy MultiHance nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na alkohol benzylowy, ponieważ w czasie jego przechowywania mogą uwalniać się z gadobenianu dimegluminy nieznaczne ilości alkoholu benzylowego (< 0,2%).

Badania kontrastowe MRI przy użyciu innych środków nie powinny być przeprowadzone wcześniej niż po upływie 7 godzin od badania, w którym zastosowano produkt leczniczy MultiHance, co pozwala na jego usunięcie z organizmu.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć miejscowego wynaczynienia podczas dożylnego podawania produktu leczniczego MultiHance. W przypadku wynaczynienia, jeśli miejscowe reakcje nasilają się, należy je na bieżąco oceniać i w razie potrzeby leczyć (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Zaburzenia czynności nerek

Przed podaniem produktu leczniczego MultiHance zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. *Nephrogenic Systemic Fibrosis*, NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu leczniczego MultiHance, należy unikać stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby, chyba że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wykorzystania zjawiska wzmocnienia pokontrastowego.

Hemodializa zaraz po podaniu produktu leczniczego MultiHance może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak jest dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadobenianu dimegluminy może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednak nie donoszono o interakcjach z innymi produktami leczniczymi w czasie badań klinicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gadobenianu dimegluminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu wielokrotnym dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego MultiHance nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobenianu dimegluminy.

Laktacja

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę, ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu leczniczego MultiHance.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MultiHance nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych produktu leczniczego MultiHance zostały zaobserwowane wymienione poniżej działania niepożądane.

| Działania niepożądane (narząd, układ) | Badania kliniczne | | | Badania po wprowadzeniu do obrotu |
|--|--------------------------|---|--|---|
| | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana** |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje anafilaktyczne, anafilaktoidalne Reakcje nadwrażliwości | Wstrząs anafilaktyczny |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Parestezje – nieprawidłowe wrażenia czuciowe, niedoczulica; zawroty głowy, zaburzenia smaku | Drżenie, drgawki, omdlenie, parosmia | Utrata przytomności |
| Zaburzenia oka | | | Zaburzenia widzenia | Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia serca | | Blok przedsionkowo-komorowy I°, tachykardia | Niedokrwienie mięśnia sercowego, bradykardia | Zatrzymanie akcji serca, sinica |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | Duszność, skurcz krtani, sapanie, katar, kaszel | Niewydolność oddechowa, obrzęk krtani, niedotlenienie, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności | Wymioty, biegunka, ból brzucha | Nadmierne wydzielanie śliny, suchość w jamie ustnej | Obrzęk jamy ustnej |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Pokrzywka, wysypka w tym wysypka rumieniowa, plamki, plamisto-grudkowa i grudkowa wysypka, świąd, zwiększona potliwość, nadmierne pocenie się | Obrzęk twarzy | Obrzęk naczynioruchowy |

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Bóle mięśni | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Proteinuria | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie, pieczenie, ciepło, chłód, dyskomfort, rumień, świąd i parestezje | Ból w klatce piersiowej, gorączka, uczucie gorąca | Osłabienie, złe samopoczucie, dreszcze | Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia |
| Badania diagnostyczne | | Nieprawidłowy zapis EKG*, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie żelaza we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, transferazy gamma-glutamylu, dehydrogenazy mleczanowej i kreatyniny | Spadek poziomu albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej | |

* Zaburzenia elektrokardiogramu obejmują wydłużenie odstępu QT, skrócenie odstępu QT w EKG, odwrócenie załamka T, wydłużenie odstępu PR, długotrwałe zmiany zespołów QRS.

** Reakcje nie występowały podczas badań klinicznych obejmujących 4956 pacjentów, najlepszą oceną częstości ich występowania będzie rzadka częstość ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$).

Najwłaściwszą terminologią jest MedDRA (wersja 16.1) używana do opisywania poszczególnych reakcji i ich objawów i związanych z nimi warunków.

Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych pochodzą głównie od pacjentów, u których stwierdzono uprzednio zaburzenia czynności wątroby lub zaburzenia metaboliczne.

W większości objawy te miały łagodny przebieg i ustępowały samoistnie bez trwałych następstw. Nie stwierdzono żadnych korelacji z wiekiem, płcią ani z podawaną dawką.

Tak, jak w przypadku innych chelatów gadolinu, zanotowano wystąpienie reakcji anafilaktycznych, anafilaktoidalnych lub innych reakcji nadwrażliwości. Reakcje te objawiały się różnym stopniem ciężkości aż do wstrząsu anafilaktycznego i zgonu i występowały z udziałem jednego lub większej ilości układów organizmu, głównie układu oddechowego, układu krążenia, skóry i (lub) błon śluzowych.

U pacjentów, u których drgawki występowały wcześniej, z guzami mózgu lub przerzutami lub innymi zaburzeniami mózgu, drgawki zgłaszane były również po podaniu produktu leczniczego MultiHance (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zgłaszano reakcje w miejscu podania spowodowane przez wynaczynienie środka kontrastowego, co wywoływało miejscowy ból lub uczucie pieczenia, obrzęk, powstawanie pęcherzy oraz, w rzadkich przypadkach, kiedy miejscowy obrzęk był ciężki, martwicę.

Rzadko zgłaszano również miejscowe zakrzepowe zapalenie żył (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania produktu leczniczego MultiHance u pacjentów, którym podawano równocześnie inne produkty lecznicze zawierające gadolin (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

| System układowo-narządowy | Działania niepożądane | |
|---|--|--|
| | Badania kliniczne | |
| | Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) | Niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia oka | | Ból oka obrzęk powiek |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zaczerwienienie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Wymioty | Ból brzucha |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Wysypka, zwiększona potliwość |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Ból w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka |

Zgłaszane działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych leczonych MultiHance podczas badań klinicznych i przedstawionych w powyższej tabeli były nieciężkie. Działania niepożądane zebrane po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego wskazują, że profil bezpieczeństwa MultiHance jest podobny u dzieci i dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel.: (22) 49 21 301,
faks: (22) 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, dlatego nie scharakteryzowano jego objawów. Stosowane u zdrowych ochotników dawki do 0,4 mmol/kg masy ciała nie spowodowały żadnych ciężkich reakcji niepożądanych. Jednak nie zaleca się przekraczania zalecanego dawkowania. W przypadku przedawkowania, pacjenta należy uważnie obserwować i leczyć objawowo.

Produkt leczniczy MultiHance można usunąć za pomocą hemodializy. Jednak brak jest dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kwas gadobenowy, kod ATC: V08CA08

Właściwości farmakologiczne

Chelat gadolinu, gadobenian dimegluminy, skraca czasy relaksacji podłużnej (T1) i poprzecznej (T2) protonów w tkance.

Relaksacja gadobenianu dimegluminy w roztworze wodnym wynosi:

$r_1 = 4,39$ i $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ przy 20 MHz.

Po przejściu z roztworu wodnego do roztworów zawierających białka surowicy następuje silny wzrost relaksacji, wartości r_1 i r_2 w ludzkim osoczu wynosiły odpowiednio 9,7 i 12,5.

Badanie wątroby: Produkt leczniczy MultiHance pomaga w wykrywaniu zmian nie uwidoczniowych w badaniu MRI przed podaniem środka kontrastowego u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem raka wątrobowokomórkowego albo zmian przerzutowych. Charakter zmian uwidoczniowych po podaniu produktu leczniczego MultiHance nie został zweryfikowany badaniami anatomopatologicznymi. Uwidocznienie zmian patologicznych po podaniu środka kontrastowego nie zawsze miało wpływ na zmianę w postępowaniu z pacjentem.

W wątrobie produkt leczniczy MultiHance powoduje silne i długotrwałe wzmocnienie intensywności sygnału prawidłowego miąższu w obrazie T1-zależnym. Po podaniu dawki 0,05–0,1 mmol/kg masy ciała wzmocnienie intensywności sygnału utrzymuje się na wysokim poziomie przez co najmniej dwie godziny. W obrazowaniu dynamicznym T1-zależnym kontrast między zmianami ogniskowymi w wątrobie, a prawidłowym miąższem obserwuje się prawie natychmiast po wstrzyknięciu w bolusie (do 2–3 minut). Kontrast obrazu ma tendencję do zanikania w czasie z powodu stopniowego nieswoistego wzmocnienia sygnału w obrębie zmian chorobowych. Stopniowe wypłukiwanie produktu leczniczego MultiHance ze zmian chorobowych i utrzymujące się wzmocnienie intensywności sygnału w obrębie prawidłowego miąższu pozwalają na ponowne uwidocznienie zmian patologicznych. Obniżenie progu detekcji występuje między 40 a 120 minutą po podaniu produktu leczniczego MultiHance.

Dane z badań klinicznych II i III fazy u chorych z rakiem wątroby wskazują, że w porównaniu z obrazami uzyskanymi innymi referencyjnymi metodami obrazowania (np. ultrasonografia śródoperacyjna, tomografia komputerowa w czasie angio-portografii (ang. computed tomography arterial portography, CTAP lub tomografia komputerowa po dotętnicznym wstrzyknięciu środka kontrastowego), obrazy uzyskane metodą MRI po wzmocnieniu produktem leczniczym MultiHance wykazują średnio czułość 95% i swoistość 80% w wykrywaniu raka wątroby lub przerzutów u chorych z wysoce uzasadnionym podejrzeniem takiego rozpoznania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka produktu leczniczego w organizmie ludzkim została dobrze opisana w oparciu o model zaniku dwuwykładniczego.

Okresy półtrwania dla pozornej dystrybucji i eliminacji mieszczą się w zakresie, odpowiednio, od 0,085 do 0,117 godziny i od 1,17 do 1,68 godziny. Całkowita pozorna objętość dystrybucji, mieszcząca się w granicach od 0,170 do 0,248 l/kg masy ciała wskazuje, że składnik jest rozmieszczony w osoczu i w przestrzeni pozakomórkowej.

Jon gadobenianowy szybko znika z osocza i jest wydalany głównie z moczem i w mniejszym zakresie z żółcią. Całkowity klirens osoczowy, mieszczący się w zakresie od 0,098 do 0,133 l/godz. kg masy ciała

i klirens nerkowy, mieszczący się w zakresie od 0,082 do 0,104 l/godz. kg masy ciała wskazują, że produkt leczniczy jest eliminowany przede wszystkim na drodze przesączania kłębuszkowego. Wartości stężenia w osoczu i pole pod krzywą (AUC) wykazują statystycznie istotną liniową zależność od podanej dawki. Jon gadobenianowy jest wydalany w postaci niezmiennionej z moczem w ilości odpowiadającej 78%–94% wstrzykniętej dawki w ciągu 24 godzin; 2%–4% dawki pojawia się w kale.

Jednak przerwanie bariery krew-mózg lub patologiczne unaczynienie pozwalają na jego gromadzenie się w zmienionym chorobowo miejscu.

Populacyjna analiza farmakokinetyki ogólnoustrojowego stężenia produktu leczniczego w czasie została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych u 80 osób (40 dorosłych, zdrowych ochotników i 40 pacjentów pediatrycznych) w wieku od 2 do 47 lat po dożylnym podaniu gadobenianu dimegluminy. Kinetyka gadolinu u pacjentów do 2. roku życia może być określona modelem dwukompartimentowym ze standardowym, współczynnikiem allomerycznym oraz klirensiem kreatyniny (dot. wskaźnika przesączania kłębuszkowego) jako współmienną wpływającą na klirens gadolinu. Wartości parametrów farmakokinetycznych (w odniesieniu do masy ciała dorosłego osoby dorosłej) były zgodne z wartościami zaobserwowanymi uprzednio dla produktu leczniczego MultiHance i spójne z fizjologią dystrybucji i eliminacji jakiej przypuszczalnie podlega produkt leczniczy MultiHance: dystrybucja do płynu pozakomórkowego (około 15l u dorosłego, lub 0,21 l/kg) i eliminacja na drodze przesączania kłębuszkowego (około 130 ml osocza na minutę u osoby dorosłej, lub 7,8 l/godz. i 0,11 l/godz./kg). U młodszych osób klirens i objętość dystrybucji zmniejszały się stopniowo, z powodu mniejszej powierzchni ciała. Uważa się, że efekt ten mógł być w znacznej mierze spowodowany przez normalizację parametrów farmakokinetycznych dla danej masy ciała. Opierając się na tej analizie, dawkowanie produktu leczniczego MultiHance oparte na przeliczaniu na masę ciała u dzieci daje podobną ekspozycję układową (pole pod krzywą, ang. area under the curve, AUC) i maksymalne stężenie (C_{max}) jak u dorosłych, co potwierdza brak konieczności zmiany dawkowania dla populacji pediatrycznej w zaproponowanym przedziale wiekowym (powyżej 2. roku życia).

Gadobenian dimegluminy jest gadolinowym środkiem kontrastowym (GdCA) o budowie liniowej. Badania wykazały, że po narażeniu na GdCA gadolin odkłada się w organizmie, w tym w mózgu oraz w innych tkankach i narządach. W przypadku GdCA o budowie liniowej może to prowadzić do zależnego od dawki wzmocnienia intensywności sygnału w mózgu widocznego w obrazie T1 zależnym, szczególnie w jądrze zębatym, gałce bladej i wzgórzu. Intensywność sygnału zwiększa się, a dane niekliniczne wykazały, że gadolin jest uwalniany z GdCA o budowie liniowej.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane, otrzymane po wykonaniu tradycyjnych badań: bezpieczeństwa, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, kancerogenności nie wskazują na istotne zagrożenie dla ludzi. Efekty kliniczne o znikomym znaczeniu dla zastosowania praktycznego stwierdzono wyłącznie przy podawaniu dawek w nadmiarze odpowiadających maksymalnym możliwym dawkom u ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano złą tolerancję miejscową produktu leczniczego MultiHance, szczególnie po przypadkowym podaniu okołożylnym występowały reakcje takie, jak martwica i strupy.

Badania tolerancji miejscowej po przypadkowym podaniu dotętnicznym nie były prowadzone, dlatego też szczególnie ważne jest upewnienie się, że igła lub kaniula są prawidłowo wprowadzone do żyły (patrz punkt 4.2).

Ciąża i laktacja

W badaniach na zwierzętach codzienne podawanie dożylnie gadobenianu dimegluminy szczerom nie spowodowało żadnego niekorzystnego wpływu na rozwój embrionalny czy płodowy. Nie obserwowano także niepożądanych efektów na rozwój fizyczny i behawioralny w drugim pokoleniu szczurów. Donoszono jednak o izolowanych przypadkach zmian w układzie kostnym i o dwóch przypadkach wad rozwojowych trzewi po wielokrotnym codziennym podawaniu u królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien być zastosowany bezpośrednio po pobraniu do strzykawki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest dostępny w fiolkach do jednorazowego zastosowania z bezbarwnego szkła typu I, zawierających 5 ml, 10 ml, 15 ml i 20 ml przezroczystego wodnego roztworu.

Fiolki mają zamknięcia z elastomeru, aluminiowy pierścień uszczelniający i polipropylenową osłonę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy MultiHance należy nabrać do strzykawki bezpośrednio przed podaniem i nie wolno go rozcieńczać.

Przed zastosowaniem należy skontrolować produkt leczniczy i upewnić się, że pojemnik i zamknięcie nie są uszkodzone, nie nastąpiła zmiana zabarwienia roztworu oraz nie zawiera on cząstek stałych.

Jeżeli produkt leczniczy MultiHance podawany jest z zastosowaniem systemu wstrzykiwacza, przewody służące do podania produktu pacjentowi i wszystkie elementy jednorazowego użytku powinny być usunięte po każdym badaniu. Należy również przestrzegać dodatkowych instrukcji podanych przez wytwórcę danego sprzętu.

Zerwaną z fiolki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeśli stosowana jest elektroniczna karta pacjenta, nazwa produktu leczniczego, numer serii i dawka, powinny zostać wprowadzone do elektronicznej dokumentacji pacjenta.

Tylko do jednorazowego użytku. Cały niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Strasse 116

D-78467 Konstanz
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9174

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

18.01.2002/21.09.2006/12.11.2007/20.03.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.07.2014

02.10.2015

11.05.2016

06.06.2016

28.11.2017