MULTIHANCE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MultiHance 529 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient : acide gadobénique 334 mg (0,5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [Gadobénate de diméglumine 529 mg = acide gadobénique 334 mg + méglumine 195 mg].
10 ml de solution injectable contiennent : acide gadobénique 3 340 mg (5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [gadobénate de diméglumine 5 290 mg = acide gadobénique 3 340 mg + méglumine 1 950 mg].
15 ml de solution injectable contiennent : acide gadobénique 5 010 mg (7,5 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [gadobénate de diméglumine 7 935 mg = acide gadobénique 5 010 mg + méglumine 2 925].
20 ml de solution injectable contiennent : acide gadobénique 6 680 mg (10 mmol) sous forme de sel de diméglumine. [gadobénate de diméglumine 10 580 mg = acide gadobénique 6 680 mg + méglumine 3 900].

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue pré-remplie.
Solution aqueuse transparente, incolore à jaune pâle.

Osmolalité à 37°C : 1,97 Osmol/kg
Viscosité à 37°C : 5,3 mPa.s
pH : 6,9-7,3

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
MultiHance est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique diagnostique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 2 ans).

MultiHance ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée pour acide gadobénique chez les patients adultes et les enfants et de 0,05 mmol/kg de la masse corporelle, soit 0,1 mL/kg de la solution 0,5 mol/L. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

Si nécessaire, l'injection peut être répétée chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Mode d'administration

MultiHance doit être utilisé immédiatement après ouverture et ne doit pas être dilué. Tout produit non utilisé doit être éliminé et ne doit pas être utilisé pour d'autres examens d'IRM.
Pour utiliser la seringue, l'extrémité filetée de la tige du piston doit être vissée dans le piston dans le sens des aiguilles d'une montre, puis enfoncée de quelques millimètres pour éliminer toute friction entre le piston et le corps de la seringue.
Tout en maintenant la seringue droite (capuchon de la canule vers le haut), retirer aseptiquement le capuchon de la canule de l'extrémité de la seringue et y fixer soit une aiguille jetable, stérile, soit une tubulure 5/6 compatible aux vis Luer en exerçant une poussée rotative.
La seringue toujours en position verticale, appuyer sur le piston pour évacuer l'air jusqu'à ce que le liquide perle à l'extrémité de l'aiguille ou que la tubulure soit complètement remplie.

Pour diminuer le risque d'extravasation de MultiHance dans les tissus mous environnants, il est conseillé de s'assurer de la bonne disposition de l'aiguille ou de la canule dans la veine.
L'injection doit être réalisée en respectant la procédure d'aspiration habituelle.
La solution doit être administrée par voie intraveineuse, soit en bolus, soit en injection lente (10 ml/min), voir le tableau d'acquisition des images post-contraste.
L'injection doit être suivie d'un bolus de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Acquisition d'imagerie post-contraste :

Foie	Imagerie dynamique :	Immédiatement après l'injection en bolus.
	Imagerie tardive :	Entre 40 et 120 minutes après l'injection, en fonction des besoins individuels d'imagerie.

Populations particulières
Insuffisants rénaux
L'administration de MultiHance doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir l'information sur l'insuffisance rénale mentionnée dans la section 4.4).
Si l'administration de MultiHance ne peut pas être évitée, la dose ne devra pas dépasser 0,05 mmol/kg de poids corporel. En raison de l'absence d'information sur les administrations répétées, les injections de MultiHance ne doivent pas être réitérées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Insuffisants hépatiques
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car l'insuffisance hépatique a peu d'effet sur la pharmacocinétique de MultiHance.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Enfants
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
L'utilisation de MultiHance n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans.

4.3 Contre-indications

MultiHance est contre indiqué chez

- les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'effets indésirables liés à d'autres chélates de gadolinium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de produits de contraste diagnostiques tels que MultiHance doit être réservée aux hôpitaux ou centres médicaux dont le personnel est formé à la prise en charge des urgences et dans lesquels le matériel de réanimation cardiorespiratoire est rapidement disponible.

Les patients doivent être maintenus sous surveillance étroite pendant les 15 minutes suivant l'injection, car la majorité des cas de réactions graves surviennent dans cet intervalle. Le patient doit rester dans l'hôpital pendant une heure après l'injection.
Les procédures habituelles de sécurité en imagerie par résonance magnétique (IRM), notamment l'exclusion des objets ferromagnétiques, comme les stimulateurs cardiaques ou les clips vasculaires, sont également applicables lors de l'utilisation de MultiHance.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire.

La probabilité de convulsions lors de l'examen peut être plus élevée chez des patients souffrant d'épilepsie ou de lésions au cerveau. La prudence est nécessaire lors de l'examen de ces patients (par exemple: surveillance du patient) et l'équipement et les médicaments nécessaires au traitement rapide de possibles convulsions doivent être disponibles.

Après administration d'acide gadobénique, le gadolinium peut être retenu dans le cerveau et dans d'autres tissus du corps (os, foie, reins, tissu cutané) et peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. Les conséquences cliniques sont inconnues. Les avantages diagnostiques possibles de l'utilisation de gadobénate de diméglumine chez les patients qui nécessiteront des examens répétés doivent être évalués au regard du risque potentiel de dépôt de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus.

Réaction d'hypersensibilité
Comme avec d'autres chélates de gadolinium, la possibilité d'une réaction, y compris les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves, mortelles, ou fatales impliquant un ou plusieurs systèmes de l'organisme, essentiellement les systèmes respiratoires, cardio-vasculaires et / ou cutanéo-muqueux, doit toujours être envisagée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'autres maladies allergiques.

Avant l'administration de MultiHance, s'assurer de la disponibilité en personnel formé et médicaments pour traiter des réactions d'hypersensibilité.

Des quantités négligeables d'alcool benzylique (<0,2 %) peuvent être relarguées par le gadobénate de diméglumine durant sa conservation. Néanmoins, MultiHance ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'allergie à l'alcool benzylique.
Comme avec les autres chélates de gadolinium, un délai de 7 heures devra être respecté avant toute nouvelle IRM avec produit de contraste, afin de permettre l'élimination de MultiHance par l'organisme.

Etre prudent afin d'éviter une extravasation locale lors de l'administration intraveineuse de MultiHance. Si une extravasation a lieu, évaluer et traiter si nécessaire en cas de réactions locales (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Insuffisance rénale
Avant l'administration de MultiHance, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml / min / 1,73 m^2). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence d'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec MultiHance, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de MultiHance pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Sujets âgés
L'élimination rénale du gadobénate de diméglumine pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pendant le développement clinique de MultiHance. Cependant, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée pendant les essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadobénate de diméglumine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (voir rubrique 5.3). MultiHance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadobénate de diméglumine.

Allaitement
Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de MultiHance

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MultiHance n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours du développement clinique de MultiHance.

Système classe (organes	**Essais cliniques**			**Surveillance après commercialisation**
	Fréquent (≥1/100, <1/10)	**Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)**	**Rare (≥1/10 000, <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée****

Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique/ anaphylactoïde, Réaction d'hypersensibilité	Choc anaphylactique
Manifestations neurologiques	Céphalée	Paresthésies, vertiges, Dysgueusie	Convulsions, Syncope, Hypoesthésie, tremblements, Parosmie	Perte de conscience
Troubles oculaires			Altération de la vision	Conjonctivite
Troubles cardiaques		Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, Tachycardie	Ischémie myocardique, Bradycardie	Arrêt cardiaque, Syndrome de Kounis***, Cyanose
Manifestations vasculaires		Hypertension artérielle, hypotension artérielle, Bouffées congestives		
Manifestations respiratoires, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire, Dyspnée, Laryngospasme, Sifflements respiratoires, Rhinite, Toux	Insuffisance respiratoire, Œdème laryngé, Hypoxie, Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Diarrhée, Vomissement, Sécheresse buccale	Augmentation de la salivation, Douleur abdominale	Œdème de la bouche
Manifestations cutanées et sous-cutanées		Urticaire, éruption cutanée, y compris éruption érythémateuse, éruption maculaire et maculo-papuleuse, Prurit,	Œdème de la face, Hypersudation	Angioedème
Manifestations musculaires, ostéo-articulaires et du tissu conjonctif			Myalgies	
Troubles rénaux et manifestations urinaires		Protéinurie		

Manifestations générales et au point d'injection		Fièvre, Sensation de chaleur, Réaction au point d'injection y compris douleur au site d'injection, Inflammation, Brûlure, Chaleur, Froid, Gêne, Érythème, Paresthésies et Prurit.	Douleur thoracique, Asthénie, Malaise, Frissons	Gonflement au point d'injection, vésicules au site d'injection
Investigations		Anomalies de l'électrocardiogramme*, Augmentation de la bilirubine sanguine, Augmentation des taux sériques des transaminases, de la gamma glutamyl transférase et de la créatinine.	Diminution de l'albumine sanguine, Augmentation des phosphatases alcalines, Augmentation du fer sanguin, Augmentation de la lactico-déshydrogénase	

*Les anomalies de l'électrocardiogramme comprennent l'allongement de l'intervalle QT, le raccourcissement de l'intervalle QT, l'inversion de l'onde T, la prolongation de l'intervalle PR, le complexe QRS prolongé.
** Étant donné que les réactions n'ont pas été observées durant les essais cliniques réalisés sur 5,712 patients, la meilleure estimation est que leur fréquence relative est rare (≥ 1 / 10.000 à <1/1000).
*** Syndrome allergique coronarien aigu

Les anomalies biologiques ont été essentiellement observées chez des patients présentant une insuffisance hépatique connue ou une maladie métabolique sous-jacente.

Dans la plupart des cas, il s'agissait d'événements non graves, transitoires et qui ont régressé spontanément sans séquelle. Aucune corrélation n'a pu être établie avec l'âge, le sexe ou la dose administrée.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes / d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions se manifestent avec différents degrés de sévérité, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et au décès, et mettent en jeu un ou plusieurs systèmes du corps, principalement les systèmes respiratoires, cardiovasculaires, et/ou cutanéo-muqueux.

Chez les patients ayant des antécédents de convulsions, de tumeurs cérébrales ou de métastases, ou d'autres troubles cérébraux, des convulsions ont été rapportées après administration de MultiHance (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des réactions au point d'injection, consécutives à une extravasation du produit de contraste, entraînant localement une douleur ou une sensation de brûlure, voire une tuméfaction, un décollement cutané ou, dans de rares cas de tuméfaction locale sévère, une nécrose ont également été signalées.
Une thrombophlébite locale a également été reportée dans de rares cas (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec MultiHance chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).
Population pédiatrique :

Système classe-organe	**Effets indésirables**

	Essais cliniques	
	Fréquent **(>1/100 - <1/10)**	**Peu fréquent** **(>1/1.000 - <1/100)**
Manifestations neurologiques		Sensations vertigineuses
Troubles oculaires		Douleurs oculaires, Œdème des paupières
Manifestations vasculaires		Bouffées congestives
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Douleurs abdominales
Manifestations cutanées et sous-cutanées		Éruption cutanée, Hypersudation
Manifestations générales et au point d'injection		Douleur thoracique, Douleur au site d'injection, Fièvre

Les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques traités par MultiHance au cours des essais cliniques et présentés sous forme de tableaux ci-dessus n'étaient pas graves. Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance post-commercialisation indiquent que le profil de sécurité de MultiHance est similaire chez les enfants et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03
1210 Bruxelles
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Par conséquent, les signes et symptômes du surdosage n'ont pas été identifiés. Des doses allant jusqu'à 0,4 mmol/kg ont été administrées chez le volontaire sain, sans effets indésirables graves. Cependant, l'emploi de doses supérieures aux doses recommandées est déconseillé. En cas de surdosage, le patient devra faire l'objet d'une surveillance étroite et être traité symptomatiquement.

MultiHance peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste paramagnétique ATC code V08CA08

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
Le chélate de gadolinium, gadobénate de diméglumine, raccourcit le temps de relaxation longitudinale (T1), et celui de la relaxation transversale (T2) des protons dans l'eau des tissus.

Les relaxivités du gadobénate de diméglumine dans une solution aqueuse sont r_1 = 4,39 et r_2 = 5,56 $mM^{-1}s^{-1}$ à 20 MHz.

La relaxivité du gadobénate de diméglumine s'accentue de façon importante lors du passage d'une solution aqueuse à des solutions à base de protéines sériques : les valeurs r_1 et r_2 sont de 9,7 et 12,5 respectivement dans le plasma humain.

Efficacité et sécurité clinique
En imagerie du foie, MultiHance permet de détecter des lésions non visualisées lors de l'examen IRM sans contraste chez les patients atteints ou suspectés d'être porteurs d'un cancer hépatocellulaire ou d'une maladie métastasique. La nature des lésions visualisées après rehaussement avec MultiHance n'a pas été contrôlée par examen anatomo-pathologique. De plus, lorsque les effets sur la prise en charge des patients ont été évalués, la mise en évidence des lésions après injection n'a pas toujours conduit à une modification de la prise en charge.

Dans le foie, MultiHance entraîne une augmentation importante et durable de l'intensité du signal du parenchyme normal sur les images pondérées T1. L'augmentation de l'intensité du signal persiste à des niveaux élevés pendant au moins deux heures après administration de doses de 0,05 ou 0,10 mmol/kg. Le contraste entre les lésions hépatiques focalisées et le parenchyme normal s'observe presque immédiatement après l'injection en bolus (jusqu'à 2-3 minutes) sur les images dynamiques T1 pondérées. Le contraste tend à diminuer aux temps tardifs à cause de l'augmentation non spécifique de la lésion. Cependant, il est considéré que l'élimination progressive de MultiHance des lésions, associée à la persistance d'une intensité élevée du signal dans le parenchyme normal permettent d'obtenir une meilleure détection des lésions, ainsi qu'un seuil de détection plus bas de la localisation des lésions entre 40 et 120 minutes après l'administration de MultiHance.

Des données des études pivots de phase II et de phase III chez des patients atteints d'un cancer du foie indiquent que, comparativement à d'autres modalités d'imagerie de référence (ex.: ultrasonographie intraopératoire, angio-portographie scannérisée (CTAP) ou tomographie numérisée après injection intra-artérielle d'huiles iodées), les images obtenues avec MultiHance en IRM, avaient une sensibilité moyenne de 95 % et une spécificité moyenne de 80 % pour la détection du cancer du foie ou des métastases chez les patients fortement suspectées d'en être porteurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique humaine a été décrite en utilisant un modèle de décroissance biexponentielle. Les demi-vies apparentes de distribution et d'élimination sont comprises entre 0,085 et 0,117 h et entre 1,17 et 1,68 respectivement. Le volume total apparent de distribution, compris entre 0,170 à 0,248 l/kg de poids corporel, indique le composé se distribue dans le plasma et dans l'espace extracellulaire.

L'ion gadobénate est rapidement éliminé du plasma et excrété principalement dans les urines et, dans une moindre mesure, par voie biliaire. La clairance plasmatique totale, comprise entre 0,098 et 0,133 l/h kg de poids corporel, et la clairance rénale, comprise entre 0,082 à 0,104 l/h kg de poids corporel, indiquent que le composé est principalement éliminé par filtration glomérulaire. La concentration plasmatique et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) montrent une relation linéaire statistiquement significative avec la dose administrée. 78-94% de la dose injectée d'ion gadobénate sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures qui suivent l'administration intraveineuse. 2 à 4% de la dose sont éliminés dans les fèces.

La rupture de la barrière hémato-encéphalique ou une vascularisation anormale permettent la pénétration de l'ion gadobénate dans la lésion.

L'analyse pharmacocinétique a porté sur les données de concentration systémique du produit en fonction du temps chez 80 sujets (40 adultes volontaires sains et 40 enfants) âgés de 2 à 47 ans, après administration intraveineuse de gadobénate de diméglumine. La cinétique du gadolinium, jusqu'à l'âge de 2 ans peut être décrite par un modèle bicompartimental avec des coefficients allométriques standards et un effet de covariance de la clairance à la créatinine (reflétant le taux de filtration glomérulaire) sur la clairance du

gadolinium. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (rapportées au poids corporel d'un adulte) sont cohérentes avec les valeurs précédemment rapportées pour MultiHance et avec la physiologie sous-jacente de distribution et d'élimination de MultiHance considéree : distribution dans le liquide extracellulaire (environ 1,5 l chez l'adulte ou 0,2 l/kg) et élimination par filtration glomérulaire (environ 130 ml de plasma par minute chez l'adulte ou 7,8 l/h et 0,11 l/h/kg). La clairance et le volume de distribution diminuent progressivement chez le sujet jeune du fait de la moindre taille corporelle. Cet effet peut être largement pris en compte en normalisant les paramètres pharmacocinétiques en fonction du poids corporel. Sur cette base, la posologie de MultiHance chez l'enfant, en fonction du poids corporel, entraîne une exposition systémique (ASC) et une concentration maximale (Cmax) similaires à celles rapportées pour l'adulte et confirme qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'enfant dans la tranche d'âge proposée (2 ans et plus).

Acide gadobénique est un produit de contraste gadoliné linéaire. Des études ont montré qu'après exposition aux produits de contraste gadolinés, le gadolinium est retenu dans le corps. Ceci inclut une rétention dans le cerveau et dans d'autres tissus et organes. Avec les produits de contraste gadolinés linéaires, ceci peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. L'intensité du signal augmente et les données non cliniques montrent que du gadolinium est libéré des produits de contraste gadolinés linéaires.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'espèce humaine sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologiquee, de toxicité à par administrations réitérées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.
En effet, les effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses dépassant de beaucoup celles utilisées chez l'homme, et ont donc une significativité clinique faible.

Les essais chez l'animal ont montré une faible tolérance locale de MultiHance, surtout en cas d'extravasation avec des réactions locales graves, comme des nécroses ou des escarres.

La tolérance locale en cas d'application intra-artérielle accidentelle n'a pas été étudiée, d'où l'importance particulière de s'assurer que l'aiguille ou la canule est correctement introduite dans la veine (voir section 4.2).

Grossesse et allaitement
Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'effets délétères sur le développement de l'embryon ou du fœtus après une administration par voie intraveineuse quotidienne de gadobénate de diméglumine chez le rat. De même, aucun effet indésirable sur le développement physique et comportemental n'a été observé chez les jeunes rats. Cependant, après l'administration quotidienne répétée chez le lapin des cas isolés d'anomalies du squelette et deux cas de malformations viscérales ont été rapportés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 10, 15 et 20 ml de solution contenue dans une seringue de plastique transparent (polyoléfine cyclique) munie d'un piston en caoutchouc chlorobutyle et d'un capuchon.
- Kit avec nécessaire d'administration : 15 et 20 ml en seringue pré-remplie, seringue de 20 ml (polypropylène), raccord 3 voies (polycarbonate), perforateur (ABS/polypropylène), cathéter sécurisé 20G.
- Kit avec nécessaire d'administration : 15 et 20 ml en seringue pré-remplie, seringues pour injecteur automatique IRM ((seringue de 115 ml (polyéthylène téréphtalate/polycarbonate), raccord (PVC/polycarbonate/polypropylène/silicone), perforateur (ABS)), cathéter sécurisé 20G.

Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pour usage unique.

Avant utilisation, examiner le produit et s'assurer que le récipient et le système de fermeture n'ont pas été endommagés et que la solution n'a pas jauni et qu'aucune particule n'est visible.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les seringues doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolonium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

Tout produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Straβe 116
D-78467 Konstanz
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<u>Belgique</u>
MultiHance 10 ml : BE 324877
MultiHance 15 ml : BE 324886
MultiHance 20 ml : BE 324895

Luxembourg
MultiHance 10 ml, 15 ml, 20 ml : 2008120044

Numéro national
MultiHance 10 ml : 0499425
MultiHance 15 ml : 0499439
MultiHance 20 ml : 0499442

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06/10/2008
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 10/2023
Date d'approbation : 11/2023