

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MultiHance 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje: 334 mg gadobenske kisline (0,5 mmol/ml) v obliki 529 mg dimegluminijevega gadobenata

[dimegluminijev gadobenat 529 mg = gadobenska kislina 334 mg + meglumin 195 mg].

5 ml raztopine za injiciranje vsebuje: 1670 mg gadobenske kisline (2,5 mmol) v obliki 2645 mg dimegluminijevega gadobenata

[dimegluminijev gadobenat 2645 mg = gadobenska kislina 1670 mg + meglumin 975 mg].

10 ml raztopine za injiciranje vsebuje: 3340 mg gadobenske kisline (5 mmol) v obliki 5290 mg dimegluminijevega gadobenata

[dimegluminijev gadobenat 5290 mg = gadobenska kislina 3340 mg + meglumin 1950 mg].

15 ml raztopine za injiciranje vsebuje: 5010 mg gadobenske kisline (7,5 mmol) v obliki 7935 mg dimegluminijevega gadobenata

[dimegluminijev gadobenat 7935 mg = gadobenska kislina 5010 mg + meglumin 2925 mg].

20 ml raztopine za injiciranje vsebuje: 6680 mg gadobenske kisline (10 mmol) v obliki 10580 mg dimegluminijevega gadobenata

[dimegluminijev gadobenat 10580 mg = gadobenska kislina 6680 mg + meglumin 3900 mg].

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Bistra vodna raztopina v vialah.

Osmolarnost pri 37°C: 1,970 Osmol/kg

Viskoznost pri 37°C: 5,3 mPa.s

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je za diagnostične namene.

MultiHance je paramagnetno kontrastno sredstvo za uporabo pri diagnostičnem magnetnoresonančnem slikanju (MRS) jeter pri odraslih in otrocih (starejših od dveh let).

Kontrastno sredstvo MultiHance se sme uporabljati le, ko je diagnostični podatki bistveni in jih ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez kontrastnega sredstva in ko je potrebna slikanje z zakasnitvijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek gadobenske kisline pri odraslih in otrocih je 0,05 mmol/kg telesne mase (0,1 ml/kg 0,5 M raztopine). Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno povečanje kontrasta za diagnostične namene. Odmerek se izračuna na podlagi telesne mase bolnika in ne sme preseči priporočenega odmerka na kilogram telesne mase, kar je podrobneje opisano v tem poglavju.

Način uporabe

Kontrastno sredstvo MultiHance se vstavi v injekcijsko brizgo neposredno pred uporabo in se ga ne sme razredčiti. Neuporabljeni kontrastni sredstvo se mora zavržiti in se ga ne sme uporabiti pri drugi MRS preiskavi.

Da se zmanjša potencialna nevarnost izliva kontrastnega sredstva MultiHance v mehko tkivo, je pomembno, da se i.v. injekcijsko iglo ali kanilo pravilno namesti v veno.

Kontrastno sredstvo se daje intravensko kot bolus ali s počasnim injiciranjem (10 ml/min), glejte preglednico za odčitavanje po post-kontrastnem slikanju.

Injiciranju mora slediti izpiranje z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%).

Pridobivanje slik po uporabi kontrastnega sredstva:

Jetra	dinamično slikanje	takoj po dajanju bolusne injekcije
	slikanje z zakasnitvijo	od 40 do 120 minut po injiciranju, odvisno od slikanja pri posameznem bolniku

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic

Kontrastnega sredstva MultiHance se ne sme uporabiti pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m²) in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter, razen če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4).

Če se uporabi kontrastnega sredstva MultiHance ni možno izogniti, odmerek ne sme preseči 0,05 mmol/kg telesne mase. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi se odmerjanja kontrastnega sredstva MultiHance ne sme ponavljati, razen če je presledek med odmerkoma vsaj 7 dni.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ni potrebno prilagajanje odmerka, saj okvara jeter le malo vpliva na farmakokinetiko kontrastnega sredstva MultiHance.

Starostniki (stari 65 let ali več)

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri starostnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Uporaba kontrastnega sredstva MultiHance ni priporočljiva pri otrocih mlajših od 2 let.

4.3 Kontraindikacije

Kontrastno sredstvo MultiHance je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- z anamnezo alergijskih ali neželenih reakcij na druge gadolinijeve kelate.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba diagnostičnih kontrastnih sredstev, kot je MultiHance, mora biti omejena na uporabo v bolnišnicah in klinikah, ki so opremljene za nujno intenzivno nego in je na razpolago oprema za kardiopulmonarno oživljanje.

Bolnike moramo strogo nadzirati 15 minut po prejemu injekcije, ker se večina resnih reakcij pojavi v tem času. Bolnik naj ostane v bolnišnici eno uro po prejemu injekcije.

Pri uporabi kontrastnega sredstva MultiHance moramo spoštovati splošne varnostne postopke pri MRS, še prav posebno odsotnost feromagnetnih predmetov; na primer srčnih pace-maker-jev ali zaponk za aneurizmo.

Svetujemo previdnost pri bolnikih s kardiovaskularnimi obolenji.

Pri bolnikih z epilepsijo ali lezijami v možganih se med preiskavo lahko poveča verjetnost konvulzij. Pri teh bolnikih so potrebni varnostni ukrepi (npr. nadzorovanje bolnika) in na voljo mora biti oprema in zdravila, potrebna za hitro zdravljenje morebitnih konvulzij.

Gadobenske kisline se ne sme uporabljati intratekalno. Pri intratekalni uporabi so poročali o resnih, življenjsko ogrožajočih in smrtnih primerih, predvsem pri bolnikih z nevrološkimi reakcijami (npr. koma, encefalopatija, epileptični napadi).

Po uporabi gadobenske kisline se lahko gadolinij zadržuje v možganih in drugih telesnih tkivih (kosti, jetra, ledvice, koža) in lahko povzroči od odmerka odvisno povečanje s T1 obteženo jakost signala v možganih, zlasti v dentatnem jedru, globusu pallidusu in talamusu. Vpliv na klinično sliko ni znan. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno ponovno slikanje, je treba pretehtati možne diagnostične prednosti uporabe gadobenske kisline glede na možno nalaganje gadolinija v možganih in drugem tkivu.

Preobčutljivostne reakcije

Kot pri drugih gadolinijevih kelatih, je vedno potrebno upoštevati možnost reakcij, vključno z resnimi, življenjsko nevarnimi ali usodno anafilaktičnimi in anafilaktoidnimi reakcijami, ki vključujejo enega ali več telesnih sistemov, predvsem dihala, srce in ožilja in/ali mukokutani sistem, zlasti pri bolnikih z astmo ali drugimi alergijskimi boleznimi.

Pred administracijo kontrastnega sredstva MultiHance mora biti zagotovljena prisotnost usposobljenega osebja in zdravil za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij.

Zanemarljive količine benzilnega alkohola (< 0,2 %) se lahko sprostijo pri skladiščenju dimegluminijevega gadobenata. Kljub temu se kontrastnega sredstva ne sme uporabljati pri bolnikih z dokazano preobčutljivostjo na benzilni alkohol.

Kot pri drugih gadolinijevih kelatih, se kontrastno sredstvo za MRS ne sme aplicirati v časovnem obdobju 7 ur po MRS preiskavah s kontrastnim sredstvom MultiHance, da se zagotovi očistek kontrastnega sredstva MultiHance iz telesa.

Bodite previdni, da se prepreči lokalno ekstrasvazacijo med intravenozno administracijo kontrastnega sredstva MultiHance. Če pride do ekstrasvazacije, jo ovrednotiti in zdraviti, kot v primeru, če se pojavijo lokalne reakcije (glejte poglavje 4.8).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pred uporabo kontrastnega sredstva MultiHance je priporočljivo pri vseh bolnikih preveriti delovanje ledvic z laboratorijskimi preiskavami.

Pri bolnikih z akutno ali hudo kronično okvaro delovanja ledvic ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so poročali o nefrogeni sistemski fibrozi (NSF), povezani z uporabo nekaterih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij. Bolniki, ki imajo presajena jetra, so še posebej izpostavljeni tveganju, saj je pojavnost akutne ledvične odpovedi v tej skupini velika. Ker obstaja možnost pojava NSF zaradi kontrastnega sredstva MultiHance, se je njegovi uporabi pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter treba izogibati, razen če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

Hemodializa, neposredno po dajanju kontrastnega sredstva MultiHance, je morda koristna za odstranjevanje kontrastnega sredstva MultiHance iz telesa. Ni dokazov, ki bi podprli uporabo hemodialize za preprečitev ali zdravljenje NSF pri bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo.

Starostniki

Ker je lahko pri starostnikih ledvični očistek dimegluminijevega gadobenata zmanjšan, je še posebej pomembno, da se pri bolnikih, starejših od 65 let, preveri delovanje ledvic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij z drugimi zdravili niso bile izvedene v času kliničnega razvoja kontrastnega sredstva MultiHance. Poročil o interakcijah pri programu kliničnega razvoja kontrastnega sredstva ni bilo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, vključno z gadobensko kislino, pri nosečnicah je malo. Gadolinij lahko prehaja skozi placento. Ni znano, ali je izpostavljenost gadoliniju povezana z neželenimi učinki pri plodu.

Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri večkratnih velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Kontrastnega sredstva MultiHance se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zaradi kliničnega stanja nosečnice uporaba dimegluminijevega gadobenata potrebna.

Dojenje

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, se izločajo v materino mleko v zelo majhnih količinah (glejte poglavje 5.3). V kliničnih odmerkih se ne pričakuje učinkov na dojenčka zaradi majhne količine, ki se izloči v mleku ter majhne absorpcije iz prebavil. Zdravnik in mati, ki doji, se odločita o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja za 24 ur po uporabi kontrastnega sredstva MultiHance.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kontrastno sredstvo MultiHance nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so bili zabeleženi med kliničnim razvojem kontrastnega sredstva MultiHance.

Organski sistem	Klinična preskušanja			Spontano poročanje
	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Pogostost ni znana**
Bolezni imunskega sistema			Anafilaktična /anafilaktoidna reakcija, Preobčutljivostna reakcija	Anafilaktični šok
Bolezni živčevja	Glavobol	Parestezija, Omotica, Motnje okusa	Konvulzije Sinkopa, Hipotenzija, Tremor, Parozmija	Izguba zavesti
Očesne bolezni			Okvara vida	Konjunktivitis
Srčne bolezni		Atrioventrikularen blok I. stopnje, Tahikardija	Miokarditična ishemija, Bradikardija	Srčni zastoj, Kounisov sindrom***, Cianoza
Žilne bolezni		Hipertenzija, Hipotenzija, Rdečica		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Pljučni edem, Dispneja, Laringospazem, Piskanje pri dihanju, Rinitis, Kašelj	Respiratorna odpoved, Edem grla, Hipoksija, Bronhospazem,
Bolezni prebavil	Navzea	Diareja, Bruhanje, Suha usta	Hipersekrecija sline, Abdominalna bolečina	Edem ust
Bolezni kože in podkožja		Koprivnica, Izpuščaj, vključno z eritematoznim izpuščajem, makularnim in makulopapularnim izpuščajem, Pruritus	Edem obraza, Povečano znojenje	Angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Mialgija	

Bolezni sečil		Proteinuria		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Vročina, Občutek vročine, Reakcija na mestu injiciranja, vključno z bolečino na mestu injiciranja, vnetjem, pekočim občutkom, toploto, mrazom, neugodjem, eritemom, parestezijo in pruritusom	Bolečina v prsih, Astenija, Slabo počutje, Mrzlica	Oteklina na mestu injiciranja, Vezikule na mestu injiciranja
Preiskave		Nepravilnosti elektrokardiograma*, Povečanje bilirubina v krvi, Povečanje serumskih transaminaz, gama-glutamil transferaz in kreatinina	Zmanjšanje krvnega albumina, Povečanje alkalne fosfataze, Povečanje železa v krvi, Povečanje laktat dehidrogenaze	

* Nepravilnosti elektrokardiograma vključujejo podaljšan interval QT, skrajšan interval QT, inverzijo T vala, podaljšanje intervala PR, razširjen kompleks QRS.

** Ker reakcije niso bile opažene v kliničnih preskušanjih pri 5.712 bolnikov, se smatra, da je relativna verjetnost pojava redka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Najustrenejši MedDRA (verzija 16.1) izraz se uporablja za opis določene reakcije, njenih simptomov in s tem povezanih pogojev.

*** Akutni koronarni sindrom zaradi vazospazma koronarnih arterij v sklopu anafilaktične reakcije

Odstopanja v laboratorijskih izvidih so se večinoma pojavljala pri bolnikih z dokazano predhodno okvaro jetrne funkcije ali predhodno presnovno boleznijo.

Večinoma ti dogodki niso resni, so prehodni in izginejo sami od sebe brez posledic. Ni bilo dokazov za korelacijo s starostjo, spolom ali apliciranim odmerkom.

Kot pri drugih gadolinijevih kelatih, so poročali o anafilaktičnih/anafilaktoidnih/preobčutljivostnih reakcijah. Te reakcije se kažejo z različno resnostjo, vse do anafilaktičnega šoka in smrti in vključujejo enega ali več organskih sistemov, predvsem dihala, kardiovaskularni in/ali mukokutani sistem.

Pri bolnikih z anamnezo konvulzij, možganskih tumorjev ali metastaz, ali drugih cerebralnih motenj, so poročali o konvulziji po prejemu kontrastnega sredstva MultiHance (glejte poglavje 4.4). Poročali so o pojavu reakcije na mestu injiciranja (lokalni bolečini ali pekočem občutku, oteklini, vezikulaciji in v redkih primerih, ko je lokalizirana oteklina resna, o nekrozi) zaradi ekstravazacije kontrastnega sredstva. Redko so poročali tudi o lokalnemu tromboflebitisu (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi kontrastnega sredstva MultiHance so poročali o posameznih primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) pri bolnikih, ki so sočasno prejeli druga kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Organski sistem	Neželeni učinki Klinična preskušanja	
	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Bolezni živčevja		Omotica
Očesne bolezni		Bolečine v očesu, Edem vek
Žilne bolezni		Rdečica
Bolezni prebavil	Bruhanje	Bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja		Izpuščaj, Povečano znojenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Bolečina v prsih, Bolečina na mestu injiciranja, Zvišana telesna temperatura

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih, ki so prejeli kontrastno sredstvo MultiHance v kliničnih preskušanjih in so omenjeni v zgornji tabeli, niso bili resni. Neželeni učinki, opaženi po prihodu zdravila na trg, kažejo, da je varnostni profil kontrastnega sredstva MultiHance podoben pri otrocih in odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanja razmerja med koristmi in tveganjem zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Zato ni opisa znakov in simptomov prevelikega odmerjanja. Odmerki do 0,4 mmol/kg pri zdravih prostovoljcih niso povzročili resnih neželenih učinkov. Vendar se ne priporoča dajanja odmerkov, ki presegajo priporočene odmerke. Pri prevelikem odmerjanju morate bolnika skrbno nadzorovati in zdraviti glede na simptome.

Kontrastno sredstvo MultiHance se lahko odstrani s hemodializo. Vendar ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paramagnetna kontrastna sredstva
ATC oznaka: V08CA08

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Gadolinijev kelat, dimegluminijev gadobenat, skrajšuje longitudinalne (T1) in transverzalne (T2) relaksacijske čase protonov vode v tkivu.

Relaksivnost dimegluminijevega gadobenata v vodni raztopini znaša:

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

Dimegluminijev gadobenat utrpí močan porast relaksivnosti pri prehodu iz vodne raztopine v raztopino, ki vsebuje serumske proteine, r_1 in r_2 vrednosti so 9,7 in 12,5 za človeško plazmo.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri slikanju jeter se lahko s kontrastnim sredstvom MultiHance odkrijejo poškodbe, ki niso vidne pri prekontrastnih metodah preiskav z MRS, pri bolnikih z ugotovljenim hepatocelularnim karcinomom ali metastaznim obolenjem ali s sumom na ti dve obolenji. Narava poškodb, ki so vidne po kontrastni ojačitvi s kontrastnim sredstvom MultiHance, ni bila potrjena s patološko anatomskimi preiskavami. Prikaz dodatnih poškodb s postkontrastno metodo po dajanju kontrastnega sredstva MultiHance, ni bil vedno povezan s spremembo terapije pri bolniku.

V jetrih kontrastno sredstvo MultiHance zagotovi močno in obstojno povečanje intenzitete signala normalnega parenhima na T1 naravnano slikanje. Povečanje intenzitete signala ostaja na visokem nivoju najmanj dve uri po prejemu odmerka 0,05 ali 0,10 mmol/kg. Kontrast med fokusirano poškodbo jeter in normalnim parenhimom se opazi skoraj takoj po injiciranju kontrastnega sredstva (do 2-3 minute) na T1-naravnem dinamičnem slikanju. Kontrast ima težnjo upadanja pri poznejših časih zaradi nespecifičnega ojačanja poškodbe.

Vendar progresivno izpiranje kontrastnega sredstva MultiHance iz poškodbe in vztrajna povečana intenziteta signala normalnega parenhima povzročita boljše detekcijo poškodbe in nižji prag detekcije za poškodovano mesto, med 40 in 120 minut po aplikaciji kontrastnega sredstva MultiHance.

Podatki iz osrednje faze II in faze III študij pri bolnikih z rakom na jetrih kažejo, da primerjalno z drugimi referenčnimi metodami slikanja (na pr.: intraoperativna ultrazvočna preiskava, slikanje z računalniško tomografijo, CTAP, računalniška tomografija, ki ji sledi intra-arterijsko injiciranje jodiziranega olja), s kontrastnim sredstvom MultiHance podprto MRS daje povprečno občutljivost 95% in povprečno stopnjo specifičnosti 80% pri detekciji raka na jetrih ali metastaz pri bolnikih z visoko stopnjo suma za taka stanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetično modeliranje pri človeku je dobro opisano z uporabo biekspONENTnega modela.

Porazdelitev

Navidezna distribucija in razpolovni čas izločanja sta v razponu od 0,085 do 0,117 h in od 1,17 do 1,68, za vsakega. Navidezni skupni volumen distribucije, od 0,170 do 0,248 l/kg telesne mase, kaže, da je spojina porazdeljena v plazmi in v ekstraceličnem prostoru.

Izločanje

Gadobenatni ion se hitro izloča iz plazme in se pretežno eliminira z urinom in v manjši meri z žolčem. Celokupni plazemski očistek, od 0,098 do 0,133 l/h kg telesne mase, in renalni očistek, od 0,082 do 0,104 l/kg telesne mase, kažeta, da se spojina pretežno eliminira z glomerularno filtracijo. Koncentracija v plazmi in vrednost površine pod krivuljo (PPK) kažeta statistično pomembno linearno odvisnost od apliciranega odmerka. Gadobenatni ion se izloča nespremenjen z urinom in količina ustreza do 78%-94% injiciranega odmerka v obsegu 24 ur. Med 2% in 4% odmerka se izloči z blatom.

Razkroj hematoencefalne bariere ali nenormalno stanje ožilja dopuščata, da gadobenatni ion penetrira v poškodbe.

Farmakokinetična analiza je bila izvedena pri 80 osebah (40 zdravih prostovoljcev in 40 pediatričnih bolnikov) v starosti od 2 do 47 let s ciljem ugotavljanja podatkov koncentracija-čas za sistemsko kontrastno sredstvo dimegluminijev gadobenat pri intravenski aplikaciji.

Kinetiko gadolinija navzdol v smeri starosti 2 leti bi lahko opisali z dvema ločenima modeloma s standardnimi alometričnimi koeficienti in s kovariantnim učinkom kreatininskega izčistka (posledično vpliv na glomerulsko filtracijsko hitrost) na izčistek gadolinija.

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov (nanašajoč na telesno težo odrasle osebe) so skladne s prej poročanimi vrednostmi za kontrastno sredstvo MultiHance in skladne z domnevno fiziologijo in so presumpcija za distribucijo in eliminacijo kontrastnega sredstva MultiHance: distribucija v zunajcelično tekočino (približno 15 l pri odrasli osebi, ali 0,21 l/kg) in eliminacija z glomerulsko filtracijo (približno 130 ml plazme na minuto pri odrasli osebi, ali 7,8 l/h in 0,11 l/h/kg).

Izčistek in volumen distribucije progresivno upadata pri mlajših osebah zaradi njihove manjše telesne velikosti. To dejstvo bi bilo lahko v veliki meri upoštevano za normaliziranje farmakokinetičnih parametrov pri telesni teži. Osnovano na tej analizi, teža kot podlaga za odmerjanje kontrastnega sredstva MultiHance pri pediatričnih bolnikih, daje podobne sistemske izpostavljenosti (AUC) in maksimalno koncentracijo (C_{max}) kot pri odraslih osebah in potrjuje, da ni potrebno prirejati odmerek za pediatrično populacijo nad predlaganim starostnim razponom (2 leti in več).

Gadobenska kislina je linearno kontrastno sredstvo, ki vsebuje gadolinij (GdCA). Študije so pokazale, da se po uporabi GdCA gadolinij zadržuje v telesu. To vključuje zadrževanje gadolinija v možganih in drugih tkivih in organih. Z linearnimi GdCA lahko to povzročijo od odmerka odvisno povečanje s T1 obteženo jakost signala v možganih, zlasti v dentatnem jedru, globusu pallidusu in talamusu. Povečanje jakost signala in predklinični podatki kažejo, da se gadolinij sprošča iz linearnih GdCA.

5.3 Predklinični podatki o varnostni

Predklinični podatki, osnovani na običajnih farmakoloških varnostnih študijah, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, rakotvornosti, ne navajajo posebnih nevarnosti za človeka.

Vsekakor pa so bili predklinični pojavi opazovani samo pri izpostavljenosti, ki se šteje kot zadostno presežena izpostavljenost za človeka in nima velikega pomena za klinično uporabo.

Poskusi na živalih so odkrili slabo lokalno toleranco kontrastnega sredstva MultiHance, posebno v primerih naključne paravenozne aplikacije (*iniéctio paravenósa*) prihaja do resnih lokalnih reakcij, kot so nekroza in krastavost.

Lokalna toleranca v naključnih primerih intraarterijske aplikacije ni bila preiskovana, zato je zelo pomembno, da se zagotovi pravilen vbod i.v. igle ali kanile v veno (gl. točko 4.2).

Nosečnost in dojenje

Pri študijah na živalih pri dnevni intravenozni aplikaciji dimegluminijevega gadobenata podganam niso zabeležili neželenih učinkov na razvoj embria ali zarodka. Tudi ni bil zabeležen noben neugoden vpliv na vedenjski razvoj podganjih mladičev. Toda pri ponavljajočem dnevnem odmerku pri kuncih so zabeleženi osamljeni primeri sprememb skeleta in dva primera deformiranosti notranjih organov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije interakcij z drugimi zdravili niso bile izvedene v času kliničnega razvoja kontrastnega sredstva MultiHance, ga ne smemo dajati z nobenim drugim zdravilom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml, 10 ml, 15 ml, in 20 ml bistré vodné raztopine, napolnjene v brezbarvne vialé za enkratni odmerek, razreda I z zapiralom iz elastomera, aluminijasto zaporo in polipropilensko kapico.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s kontrastnim sredstvom

Kontrastno sredstvo MultiHance moramo napolniti v injekcijsko brizgo neposredno pred uporabo in ga ne smemo razredčevati.

Pred uporabo moramo preveriti, da steklenička in zapiralo nista poškodovana, da raztopina ni spremenila barve in da v raztopini niso prisotni delci.

Kadar se kontrastno sredstvo MultiHance uvaja s sistemom za injiciranje, moramo preiskavi vsakega bolnika odstraniti cevi za povezavo k bolniku in ustrezne odstranljive dele. Vsa dodatna navodila, ki se nanašajo na proizvajalčevo opremo, moramo strogo upoštevati.

Vsak neuporabljen ostanek kontrastnega sredstva moramo zavreči.

Nalepko za sledljivost na vialah prilepite na bolnikovo kartoteko, da je uporabljeno kontrastno sredstvo z gadolinijem natančno zabeleženo. Zabeležiti je treba tudi uporabljen odmerek. Če uporabljate elektronske zdravstvene kartone, morate v elektronski zdravstveni karton bolnika vnesti ime kontrastnega sredstva, serijsko številko in odmerek.

Kontrastno sredstvo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bracco Imaging s.p.a.
Via Egidio Folli 50
20134 Milano
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01067/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.05.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 28.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.05.2024