

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MultiHance, 0.5M ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει: gadobenic acid 334 mg (0,5 M) με τη μορφή άλατος gadobenate dimeglumine.  
(Gadobenate dimeglumine 529 mg = gadobenic acid 334 mg + meglumine 195 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές υδατικό διάλυμα σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια.

Οσμωγραμμομοριακότητα σε 37 °C: 1,97 osmol/kg

Ιξώδες σε 37 °C: 5,3 mPa.s

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για διαγνωστική χρήση.

Το MultiHance αποτελεί παραμαγνητικό σκιαγραφικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στη διαγνωστική απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και ενδείκνυται για:

- MRI ήπατος: για την ανίχνευση εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος σε ασθενείς με γνωστό ή πιθανολογούμενο καρκίνο του ήπατος (π.χ. ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) ή μεταστατική νόσο.
- MRI του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού: βελτιώνει την εξακρίβωση βλαβών και παρέχει πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες σε σχέση με την MRI χωρίς σκιαγραφικό.
- Ενισχυμένη απεικόνιση MR-αγγειογραφία: βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση κλινικής σοβαρής στενό-εμφρακτικής αγγειακής ασθένειας σε ασθενείς με πιθανή ή γνωστή αγγειακή ασθένεια των κοιλιακών ή των περιφερικών αρτηριών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**MRI ήπατος:** Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου MultiHance σε ενήλικες ασθενείς είναι 0,05 mmol/kg σωματικού βάρους. Αυτή η δόση αντιστοιχεί σε 0,1 mL/kg του διαλύματος 0,5 M.

MRI εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού: η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου MultiHance σε ενήλικες ασθενείς είναι 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους. Αυτό αντιστοιχεί σε 0,2 mL/kg του διαλύματος 0,5 M.

MRA: η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου MultiHance σε ενήλικες ασθενείς είναι 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους. Αυτό αντιστοιχεί σε 0,2 mL/kg του διαλύματος 0,5 M.

Το MultiHance θα πρέπει να αναρροφάται στη σύριγγα αμέσως πριν τη χρήση και δεν πρέπει να αραιώνεται. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται και να μη χρησιμοποιείται για άλλες εξετάσεις MRI.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανοί κίνδυνοι για εξαγγείωση του MultiHance στους μαλακούς ιστούς, είναι σημαντικό να διασφαλίζεται ότι η ενδοφλέβια βελόνα ή ο καθετήρας εισέρχεται με σωστό τρόπο στη φλέβα.

Ήπαρ, εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός: το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια είτε ως ταχεία είτε ως αργή ένεση (10 mL/min).

MRA: το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ως ταχεία ένεση είτε χειροκίνητα είτε χρησιμοποιώντας ένα αυτόματο σύστημα έγχυσης.

Η ένεση θα πρέπει να ακολουθείται από έκπλυση με φυσιολογικό ορό.

#### Απόκτηση μετά-αντίστροφης απεικόνισης

Ήπαρ	Δυναμική απεικόνιση	Αμέσως ακολουθούμενη από ταχεία ένεση
	Βραδεία απεικόνιση	μεταξύ 40 και 120 λεπτών μετά την ένεση, ανάλογα με τις διαγνωστικές ανάγκες κάθε ασθενούς.
Εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός	έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση.	
MRA	Αμέσως μετά τη χορήγηση, με βραδεία σάρωση υπολογισμένη με βάση δοκιμή ταχείας ή αυτόματης τεχνικής γρήγορου καθορισμού.  Εάν δεν χρησιμοποιείτε αυτόματο ανιχνευτή αλληλουχιών παλμών για το χρόνο ένεσης τότε ο έλεγχος ταχείας ένεσης $\leq 2$ mL του παράγοντα θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της κατάλληλης καθυστέρησης σάρωσης.	

#### Ειδικές ομάδες ασθενών

##### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η χρήση του MultiHance θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος εκτός και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI(βλ. εδάφιο 4.4). Εάν η χρήση του MultiHance δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 0.1 mmol/kg σωματικού βάρους όταν χρησιμοποιείται σε MR του

εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού ή σε MR αγγειογραφία και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 0.05 mmol/kg σωματικού βάρους όταν χρησιμοποιείται για MR ήπατος. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από μία δόση κατά τη διάρκεια μίας απεικόνισης. Λόγω έλλειψης πληροφοριών σε επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις, οι ενέσεις MultiHance δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός και αν το διάστημα μεταξύ των ενέσεων είναι τουλάχιστον 7 ημέρες.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (δείτε εδάφιο 4.4).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MultiHance δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς μικρότερους των 18 ετών. Επομένως, δεν μπορεί να συστηθεί η χρήση του MultiHance σ' αυτήν την ομάδα ασθενών.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το MultiHance αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.

Το MultiHance δε πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών ή ανεπιθύμητων αντιδράσεων με άλλες χηλικές ενώσεις του gadolinium.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MultiHance δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς μικρότερους των 18 ετών. Επομένως, δεν μπορεί να συστηθεί η χρήση του MultiHance σ' αυτήν την ομάδα ασθενών.

Οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση για 15 λεπτά μετά την ένεση καθώς η πλειονότητα των σοβαρών αντιδράσεων συμβαίνουν σε αυτό το χρόνο. Ο ασθενής πρέπει να παραμένει στο νοσοκομειακό περιβάλλον για μία ώρα μετά την ένεση.

Οι αποδεκτές γενικές διαδικασίες ασφάλειας για τη Μαγνητική Τομογραφία, και ιδιαίτερα ο αποκλεισμός σιδηρομαγνητικών αντικειμένων, για παράδειγμα καρδιακών βηματοδοτών ή clips ανευρυσμάτων, ισχύουν και όταν χρησιμοποιείται το Multihance.

Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα.

Η χρήση διαγνωστικών σκιαγραφικών μέσων, όπως το MultiHance, πρέπει να περιορίζεται σε νοσοκομεία ή κλινικές που διαθέτουν προσωπικό εντατικής θεραπείας για επείγοντα περιστατικά και υπάρχει άμεσα διαθέσιμος εξοπλισμός καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης.

Μικρές ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης (< 0,2%) είναι δυνατό να αποδεσμευτούν από το gadobenate dimeglumine κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Επομένως, το MultiHance δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ευαισθησίας στη βενζυλική αλκοόλη.

Όπως με άλλες χηλικές ενώσεις του Gadolinium, MRI ενισχυμένη με σκιαγραφικό δεν θα πρέπει να διενεργείται εντός 7 ωρών από μία εξέταση MRI ενισχυμένη με MultiHance ώστε να επιτραπεί η απομάκρυνση του MultiHance από το σώμα.

*Μειωμένη νεφρική λειτουργία*

**Πριν από τη χορήγηση του MultiHance, συνιστάται όλοι οι ασθενείς να εξετάζονται**

## **για νεφρική δυσλειτουργία κάνοντας εργαστηριακούς ελέγχους.**

Υπάρχουν αναφορές όπου νεφρογενής συστηματική ίνωση (NSF) σχετίζεται με την χρήση μερικών gadolinium-που περιέχονται σε σκιαγραφικούς παράγοντες σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση ήπατος βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο καθώς η πιθανότητα να προκύψει οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι υψηλή σε αυτή την ομάδα. Επειδή υπάρχει η πιθανότητα NSF να συμβεί με το MultiHance, θα πρέπει επομένως να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος εκτός και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI.

Αιμοδιάλυση σύντομα μετά τη χορήγηση του MultiHance ίσως είναι χρήσιμη στην απομάκρυνση του MultiHance από το σώμα.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις να υποστηρίζουν την έναρξη αιμοδιάλυσης για την αποτροπή ή τη θεραπεία του NSF σε ασθενείς που δε υποβάλλονται ήδη σε αιμοδιάλυση.

### *Ηλικιωμένοι*

Καθώς η νεφρική κάθαρση του gadobenate dimeglumine μπορεί να ελαττωθεί στους ηλικιωμένους, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εξετάζονται οι ασθενείς 65 ετών και άνω για νεφρική δυσλειτουργία.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δε διενεργήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του MultiHance. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκαν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα κατά τη διάρκεια του προγράμματος της κλινικής ανάπτυξης.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### *Κύηση*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του gadobenate dimeglumine σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις (βλέπε εδάφιο 5.3). Το MultiHance δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη χρήση gadobenate dimeglumine.

### *Γαλουχία*

Οι απεικονιστικοί παράγοντες που περιέχουν Gadolinium εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες (βλέπε εδάφιο 5.3). Σε κλινικές δόσεις, δεν προβλέπονται επιπτώσεις στο νεογνό λόγω της μικρής ποσότητας που εκκρίνεται στο γάλα και της μικρής απορρόφησης από το γαστρεντερικό. Η συνέχιση ή η διακοπή του θηλασμού για περίοδο 24 ωρών μετά τη χορήγηση του MultiHance, θα πρέπει να είναι στη διακριτικότητα του γιατρού και της θηλάζουσας μητέρας.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Βάσει των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών προφίλ, δεν αναμένεται καμία ή αναμένεται αμελητέα επίδραση με τη χρήση του MultiHance στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του MultiHance μεταξύ 2637 ενήλικων ατόμων. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μεγαλύτερη από 2%.

<b>Κατηγορίες οργανικών συστημάτων</b>	<b>Συχνές (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Ασυνήθεις (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Σπάνιες (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Λοιμώξεις και μολύνσεις		Ρινοφαρυγγίτις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησίες, ζάλη, λιποθυμία, παροσμιά,	Υπερευαισθησία, Τρόμος, ενδοκρανιακή υπέρταση, ημιπληγία
Διαταραχές των οφθαλμών			Επιπεφυκίτις
Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου			Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, 1 <sup>ου</sup> βαθμού κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακές έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία	Αρρυθμίες μυοκαρδιακή ισχαιμία, παράταση PR διαστήματος
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωρακίου		Ρινίτις	Δύσπνοια MAK, λαρυγγόσπασμος, συριγγμός, πνευμονική συμφόρηση, πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Ξηροστομία, αλλοίωση της γεύσης, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, σιελόρροια, κοιλιακό άλγος	Δυσκοιλιότητα, ακράτεια κοπράνων, νεκρωτική παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός, εξάνθημα, οίδημα προσώπου, κνίδωση, εφιδρώσεις	
Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών		Ραχιαλγία, μυαλγίες	
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος			Ακράτεια ούρων, επιτακτική ούρηση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης, αίσθημα καύσου	Αδυναμία, πυρετός, ρίγη, θωρακικό άλγος, άλγος, άλγος στο σημείο της	Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης

		ένεσης, εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης	
Εργαστηριακές δοκιμασίες		Παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, παθολογικό ΗΚΓ, παράταση QT	

Εργαστηριακές ανωμαλίες οι οποίες παρατίθενται ανωτέρω περιλαμβάνουν υπόχρωμη αναιμία, λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, βασεοφιλία, υποπρωτεϊναιμία, υπασβεστιαίμια, υπερκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία, λευκωματινουρία, γλυκοζουρία, αιματουρία, υπερλιπιδαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένος σίδηρος ορού, και αυξήσεις στις τρανσαμινάσες του ορού, αλκαλική φωσφατάση, γαλακτική δεϋδρογενάση, και στην κρεατινίνη του ορού και αναφέρθηκαν σε ποσοστό ίσο ή λιγότερο του 0.4% των ασθενών μετά τη χορήγηση του MultiHance. Εντούτοις αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν περισσότερο σε ασθενείς με ενδείξεις προϋπάρχουσας πλημμελούς ηπατικής λειτουργίας ή προϋπάρχουσας μεταβολικής νόσου.

Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν μη σοβαρά, παροδικά, αποκαθιστάμενα αυτομάτως χωρίς υπολειπόμενες δράσεις. Δεν υπήρχε σχέση με την ηλικία, το γένος ή τη χορηγούμενη δόση.

Κατά τη χρήση στην αγορά, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε λιγότερο από 0,1% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ήταν: ναυτία, έμετος, σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στις οποίες συμπεριλαμβάνονται αναφυλακτικό σοκ, αναφλεκτικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, λαρυγγόσπασμος και εξάνθημα. Αναφέρθηκαν επίσης αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης λόγω εξαγγείωσης του σκιαγραφικού μέσου που οδήγησαν σε τοπικό άλγος ή αίσθημα καύσους, οίδημα και πομφόλυγα.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF) με το MultiHance, σε ασθενείς στους οποίους συν-χορηγήθηκαν άλλοι σκιαγραφικοί παράγοντες που περιείχαν gadolinium (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Επομένως, τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν μελετηθεί. Έχουν χορηγηθεί δόσεις μέχρι 0.4 mmol/kg σε υγιείς ασθενείς, χωρίς να υπάρξουν κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντούτοις, δεν συνιστώνται δόσεις που υπερβαίνουν την συγκεκριμένη εγκεκριμένη δοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να υπόκειται σε συμπτωματική αγωγή.

Το MultiHance μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Εντούτοις, δεν υπάρχει απόδειξη ότι η αιμοκάθαρση είναι κατάλληλη για την πρόληψη της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF).

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παραμαγνητικά μέσα απεικόνισης, Κωδικός ATC: V08CA08

**Στην απεικόνιση ήπατος**, το MultiHance μπορεί να συμβάλλει στην ανίχνευση αλλοιώσεων που δεν είναι ορατές με μαγνητική τομογραφία προενισχυμένης αντίθεσης, σε ασθενείς με γνωστό ή πιθανολογούμενο ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή μεταστατική νόσο. Η φύση των αλλοιώσεων που απεικονίζονται μετά την ενίσχυση της αντίθεσης με το MultiHance δεν έχει επιβεβαιωθεί με παθολογοανατομική διερεύνηση. Επιπλέον, όπου εκτιμήθηκε η επίδραση στην αντιμετώπιση του ασθενούς, η απεικόνιση των μετα-ενισχυμένης αντίθεσης αλλοιώσεων δε συσχετίστηκε σε όλες τις περιπτώσεις με μεταβολή στην αντιμετώπιση του ασθενούς.

Το χηλικό παράγωγο του gadolinium, η gadobenate dimeglumine, βραχύνει τον επιμήκη (T1), και σε μικρότερη έκταση τον εγκάρσιο (T2) χρόνο επαναφοράς των πρωτονίων του ύδατος των ιστών.

Οι τιμές της ενίσχυσης του σήματος που προκαλεί το gadobenate dimeglumine σε υδατικό διάλυμα είναι  $r_1 = 4,39$  και  $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  στα 20 MHz.

Το gadobenate dimeglumine εμφανίζει μεγαλύτερη ενίσχυση του σήματος (relaxivity) κατά τη μεταφορά από υδατικό διάλυμα σε διαλύματα που περιέχουν πρωτεΐνες του ορού, οι τιμές  $r_1$  και  $r_2$  ήταν 9,7 και 12,5 αντίστοιχα στο ανθρώπινο πλάσμα.

Στο ήπαρ το MultiHance παρέχει ισχυρή και συνεχή ενίσχυση της έντασης του σήματος του φυσιολογικού παρεγχύματος στην T1-σταθμισμένη απεικόνιση. Η ενίσχυση της έντασης του σήματος παραμένει σε υψηλό επίπεδο επί τουλάχιστο δύο ώρες μετά τη χορήγηση δόσεων είτε 0,05 είτε 0,10 mmol/kg. Η αντίθεση μεταξύ των εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων και του φυσιολογικού παρεγχύματος παρατηρείται σχεδόν αμέσως μετά την ταχεία ένεση (έως 2-3 λεπτά) στην T1-σταθμισμένη δυναμική απεικόνιση. Η αντίθεση τείνει να ελαττώνεται σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία λόγω μη εξειδικευμένης ενίσχυσης αλλοιώσεων. Ωστόσο, η προοδευτική έκπλυση του MultiHance από τις αλλοιώσεις και η συνεχής ενίσχυση της έντασης του σήματος του φυσιολογικού παρεγχύματος θεωρείται, ότι έχουν ως αποτέλεσμα την καλύτερη ανίχνευση αλλοιώσεων και τη μείωση του ορίου ανίχνευσης για την περιοχή της αλλοίωσης για χρόνο μεταξύ 40 και 120 λεπτών μετά τη χορήγηση του MultiHance.

Δεδομένα από τις κύριες μελέτες Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο του ήπατος υποδεικνύουν, ότι σε σύγκριση με άλλες τεχνικές απεικόνισης αναφοράς (π.χ. διεγχειρητικό υπερηχογράφημα, υπολογιστική τομογραφική πυλαιογραφία, CTAP, ή υπολογιστική τομογραφία μετά από ενδοαρτηριακή ένεση ιωδιούχου διαλύματος), με τις ενισχυμένες δια του MultiHance σαρώσεις MRI υπήρξε μέση ευαισθησία 95% και μέση εξειδίκευση 80% για την ανίχνευση καρκίνου του ήπατος ή μετάστασης σε ασθενείς με υψηλό ενδεχόμενο τέτοιων καταστάσεων.

**Στην απεικόνιση του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού**, το MultiHance ενισχύει τους φυσιολογικούς ιστούς που στερούνται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τις εξωπαρεγχυματικές βλάβες και τις περιοχές όπου υπάρχει λύση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Κατά τη διάρκεια των ζωτικής σημασίας μελετών φάσης III που διενεργήθηκαν για την ένδειξη αυτή, οι ανεξάρτητοι διαγνώστες ανέφεραν 32-69% βελτίωση της απεικονιστικής πληροφόρησης με χρήση του Multihance και 35-69% με χρήση του δραστικού παράγοντα σύγκρισης.

Στην απεικόνιση MRA, το MultiHance βελτιώνει την ποιότητα της εικόνας αυξάνοντας το σήμα του αίματος σε σχέση με το θόρυβο σαν αποτέλεσμα τη συντόμευση του T1 του αίματος, μειώνει τις τεχνητές δραστηριότητες συντομεύοντας τους χρόνους σάρωσης και ελαχιστοποιώντας την ροή των τεχνημάτων. Στη φάση III κλινικών δοκιμών σε MRA αρτηριών που εκτείνονται από την άνω-αορτική περιοχή προς την κυκλοφορία των κάτω άκρων, αξιολογητές αναφέρουν βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια από 8% έως 28% για τον καθορισμό κλινικά σοβαρής στενό-εμφρακτικής ασθένειας (δηλαδή στένωση >51% ή >60% ανάλογα με την αγγειακή περιοχή) με βελτιωμένες με MultiHance απεικονίσεις σε σύγκριση με τη μέθοδο του χρόνου υποκλοπής (TOF) MRA, ως προς τα τυπικά αγγειογραφικά ευρήματα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η προσομοίωση της φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο μέσω μοντέλου περιγράφηκε επιτυχώς με τη χρήση ενός μοντέλου διεκθετικής πτώσης. Οι φαινόμενοι χρόνοι ημιζωής για την κατανομή και την απομάκρυνση κυμαίνονται από 0,085 έως 0,117 h και από 1,17 έως 1,68 αντίστοιχα. Ο φαινόμενος ολικός όγκος κατανομής, που κυμαίνεται από 0,170 έως 0,248 L/kg σωματικού βάρους, υποδεικνύει ότι η ένωση κατανέμεται στο πλάσμα και τον εξωκυτταρικό χώρο.

Το ιόν του gadobenate απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα και απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα και σε μικρότερη έκταση στη χολή. Η ολική κάθαρση του πλάσματος, που κυμαίνεται από 0,098 έως 0,133 L/h kg σωματικού βάρους, και η νεφρική κάθαρση, που κυμαίνεται από 0,082 έως 0,104 L/h σωματικού βάρους, υποδεικνύουν ότι η ένωση απομακρύνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Οι τιμές της συγκέντρωσης στο πλάσμα και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) δείχνουν στατιστικά σημαντικό γραμμικό συσχετισμό με τη χορηγούμενη δόση. Το ιόν του gadobenate απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα σε ποσοότητες που αντιστοιχούν σε 78%-94% της χορηγούμενης δόσης εντός 24 ωρών. Ποσοστό μεταξύ 2% και 4% της δόσης ανακτάται στα κόπρανα.

Το ιόν του gadobenate δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επομένως, δεν συσσωρεύεται στο φυσιολογικό εγκέφαλο ή σε αλλοιώσεις, όταν ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι φυσιολογικός. Ωστόσο, η διάρρηξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή η μη φυσιολογική αγγείωση επιτρέπει τη διαπέραση του ιόντος gadobenate στον αλλοιωμένο ιστό.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν καμία ειδική βλάβη για τον άνθρωπο με βάση τις καθιερωμένες μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας, γονιδιακής τοξικότητας, καρκινογενετικού δυναμικού. Πράγματι, προκλινικές δράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται επαρκώς ανώτερες της μέγιστης ανθρώπινης έκθεσης, γεγονός ενδεικτικό της μικρής σημασίας που έχει στην κλινική χρήση.

Πειράματα σε ζώα αποκάλυψαν μικρή τοπική ανοχή στο MultiHance, ιδιαίτερα στην περίπτωση ακούσιας φλεβικής εξαγγείωσης, όπου μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρή τοπική αντίδραση, όπως νέκρωση και εσχάρεις.

Η τοπική ανοχή στην περίπτωση ακούσιας αρτηριακής εξαγγείωσης δεν έχει διερευνηθεί, και επομένως είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διασφαλίζεται η ορθή είσοδος της βελόνας ή του καθετήρα σε φλέβα (βλ. παράγραφο 4.2).



### Κύηση και γαλουχία

Σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε ζώα, δεν προκλήθηκαν βλαβερές επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων μετά από ημερήσια ενδοφλέβια χορήγηση του gadobenate dimeglumine σε αρουραίους. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη σωματική ανάπτυξη και την εξέλιξη της συμπεριφοράς στα νεογνά των αρουραίων. Ωστόσο, μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση σε κουνέλια, αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις σκελετικών διαταραχών και δύο περιπτώσεις σπλαχνικής δυσμορφίας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με έκδοχα**

Ύδωρ για ενέσιμα.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το MultiHance δεν πρέπει να αναμειγνύεται με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα μετά από την αναρρόφησή του στη σύριγγα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μην καταψύχεται.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμα γυάλινα (Τύπου I) φιαλίδια που περιέχουν 5 mL, 10 mL, 15 mL και 20 mL διαυγούς υδατικού διαλύματος, με πώμα ελαστομερούς, σφράγισμα αλουμινίου και επικάλυμμα πολυπροπυλενίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί**

Το MultiHance θα πρέπει να αναρροφείται στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χρήση και δεν πρέπει να αραιώνεται.

Πριν τη χρήση, εξετάστε το προϊόν για να διασφαλίσετε ότι ο περιέκτης και το κλείσιμο δεν έχουν φθαρεί, το διάλυμα δεν είναι αποχρωματισμένο και κανένα ξεχωριστό σωματίδιο δεν είναι παρόν.

Όταν χρησιμοποιείτε το MultiHance σε σύνδεση με ένα σύστημα έγχυσης, οι σωλήνες σύνδεσης προς τον ασθενή και τα σχετικά μέρη μίας χρήσης πρέπει να απορρίπτονται μετά από κάθε εξέταση. Κάθε επιπλέον οδηγία από τον αντίστοιχο παρασκευαστή της συσκευής πρέπει επίσης να επισυνάπτεται.

Η αποσπώμενη ετικέτα στα φιαλίδια θα πρέπει να επικολλάται πάνω στον φάκελο του ασθενή για να επιτρέπεται η ακριβής καταγραφή του απεικονιστικού παράγοντα gadolinium που χρησιμοποιείται. Θα πρέπει επίσης να καταγράφεται και η δόση που χρησιμοποιείται.

Για μοναδική χρήση. Τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **Δικαιούχος σήματος:**

BRACCO INTERNATIONAL B.V., Ολλανδία.

### **Υπεύθυνος της αδειας κυκλοφορίας:**

ALAPIS A.B.E.E.

Αυτοκράτορος Νικολάου 2

176 71 Αθήνα

Τηλ. 2130151111

Φαξ: 2109238456

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

88709/28-12-2010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 10.07.1998**

**ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 29-7-2008**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

1η Ιουλίου 2010