

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MultiHance 334 mg/ml (0,5 M) injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 334 mg gadobeenihappoa (0,5 M) dimeglumiinisuolana. (gadobenaattidimeglumiini 529 mg = gadobeenihappo 334 mg + meglumiini 195 mg).

5 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 1670 mg (2,5 mmol) dimeglumiinisuolana (gadobenaattidimeglumiini 2645 mg = gadobeenihappo 1670 mg + meglumiini 975 mg).
10 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 3340 mg (5 mmol) dimeglumiinisuolana (gadobenaattidimeglumiini 5290 mg = gadobeenihappo 3340 mg + meglumiini 1950 mg).
15 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 5010 mg (7,5 mmol) dimeglumiinisuolana (gadobenaattidimeglumiini 7935 mg = gadobeenihappo 5010 mg + meglumiini 2925 mg).
20 ml injektionestettä sisältää: gadobeenihappo 6680 mg (10 mmol) dimeglumiinisuolana (gadobenaattidimeglumiini 10580 mg = gadobeenihappo 6680 mg + meglumiini 3900 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas vesiliuos värittömissä, lasisissa injektiopulloissa.

Osmolaalisuus 1,97 osmol/kg (37 °C)

Viskositeetti 5,3 mPa.s (37 °C)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

MultiHance on paramagneettinen tehosteaine, jota käytetään maksan diagnostisessa magneettiresonanssikuvauksessa (MR-kuvaus) aikuisille ja lapsille (yli 2-vuotiaille).

MultiHance-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI) ja kun tarvitaan viivästetyn vaiheen kuvantamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Gadobeenihapon suositeltu annos aikuispotilaille ja lapsille on 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg 0,5 M:stä injektionestettä). Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Tarvittaessa injektio voidaan uusia sellaisilla potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti.

Antotapa

MultiHance vedetään ruiskuun juuri ennen injektiota eikä sitä saa laimentaa. Ylijäämä tulee hävittää eikä sitä tule käyttää muihin MR-kuvauksiin.

Ekstravasaalisen injektion välttämiseksi on varmistettava, että injektioneula tai laskimokanyyli ovat laskimossa oikein.

Valmiste tulee antaa laskimonsisäisesti joko bolusinjektiona tai hitaana injektiona (10 ml/min), ks. taulukko Kuvauksen suorittaminen.

MultiHance-injektion jälkeen suonta huuhdellaan 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %).

Kuvauksen suorittaminen:

<u>Maksa</u>	<u>Dynaaminen kuvaus:</u>	Välittömästi bolusinjektion jälkeen.
	<u>Viivästetty kuvaus:</u>	40-120 minuutin kuluttua injektioista, riippuen yksilöllisestä kuvaustarpeesta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

MultiHancen käyttöä tulisi välttää potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskevat tiedot kohdasta 4.4).

Jos MultiHancen käyttöä ei voida välttää, annoksen tulisi olla enintään 0,05 mmol/painokilo. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, MultiHance-injektioita ei pidä toistaa ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen niille, joilla maksan toiminta on heikentynyt, sillä maksan vajaatoiminnan todettiin vaikuttavan vain vähän MultiHancen farmakokinetiikkaan.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulisi noudattaa käytettäessä vanhuksille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

MultiHance-valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

MultiHance on vasta-aiheinen:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet allergisia reaktioita tai haittavaikutuksia muista gadoliniumke laateista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diagnostisten tehosteaineiden, kuten MultiHancen, käyttö tulee rajoittaa sairaaloihin tai klinikoille, joissa on tehohoitohenkilökuntaa ja elvytyslaitteisto nopeasti saatavilla.

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti 15 minuuttia injektion jälkeen, jolloin useimmat vakavat reaktiot tapahtuvat. Potilaan on oltava sairaalaympäristössä tunnin ajan injektion jälkeen.

Yleiset ja hyväksytyt MR-kuvauksen turvallisuusohjeet ovat voimassa myös MultiHancea käytettäessä. Potilaita, joilla on ferromagneettisia esineitä, kuten tahdistin tai aneurysmaklipsi, ei voi tutkia MR-kuvauksella.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on sydän- tai verisuonisairaus.

Epilepsia- tai aivovammapotilailta todennäköisyys kourituksiin saattaa olla kohonnut tutkimuksen aikana. Varotoimenpiteet (esim. potilaan tarkkailu) ovat tarpeen tutkittaessa näitä potilaita, ja tarvittava välineistö sekä lääkitys mahdollisten kouristusten nopeaan hoitoon on oltava saatavilla.

Gadobeenihapon annon jälkeen gadoliniumia saattaa kertyä aivoihin ja muihin elimistön kudoksiin (luustoon, maksaan, munuaisiin, ihoon), jolloin se saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Kliinisiä seurauksia ei tunneta. Gadobeenihapon käytön mahdollisia diagnostisia etuja ja riskiä, että gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin, on punnittava potilailla, jotka tarvitsevat toistuvia kuvauksia.

Yliherkkyysoireet

Kuten muillakin gadoliniumkelaateilla, huomioon on aina otettava yliherkkyysoireiden, mukaan lukien vakavien, henkeä uhkaavien tai kuolemaan johtavien anafylaktisten ja anafylaktoidisten reaktioiden, mahdollisuus, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin todettu astma tai muita allergisia häiriöitä. Reaktiot voivat liittyä yhteen tai useampaanelinjärjestelmään, mutta useimmiten ne liittyvät hengityselimiin, kardiovaskulaariseen järjestelmään ja/tai ihoon ja limakalvoihin.

Ennen MultiHance-valmisteen antamista on varmistauduttava siitä, että yliherkkyysoireiden hoitoon tarvittavaa koulutettua henkilökuntaa ja lääkkeitä on saatavilla.

Merkityksetön määrä bentsyylialkoholia (0,2 %) saattaa vapautua gadobenaattidimeglumiinista säilytyksen aikana. Tästä huolimatta joten MultiHancea ei tule antaa potilaalle, jotka ovat yliherkkiä bentsyylialkoholille. MultiHancen annetaan erityyvä vähintään 7 tunnin ajan ennen seuraavaa kontrastitehostettua kuvausta, mikä pätee muihinkin gadoliniumkelaatteihin.

Varovaisuutta on noudatettava MultiHancen suonensisäisen annostelun aikana paikallisen ekstravasaation välttämiseksi. Jos nestettä vuotaa suonen ulkopuolelle, tilanne on paikallisten oireiden kehittyessä arvioitava ja hoidettava asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Munuaisten vajaatoiminta

Ennen MultiHance-hoidon aloittamista on suositeltavaa, että kaikki potilaat tutkitaan mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan varalta laboratoriotutkimuksella.

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Maksansiirtopotilaat ovat erityisen alttiita, koska akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys tässä ryhmässä on korkea. Koska on mahdollista, että MultiHance voi aiheuttaa NSF:a, sitä tulisi tästä syystä välttää potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavissa ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä.

Hemodialyysi pian MultiHancen annon jälkeen voi olla tarpeen MultiHancen poistamiseen elimistöstä. Ei ole näyttöä, joka tukisi hemodialyysihoidon aloittamista NSF:n estoon tai hoitoon potilailla, jotka eivät vielä saa hemodialyysihoidoa.

Vanhukset

Koska gadobenaattidimeglumiinin munuaispuhdistuma voi olla vanhuksilla alhaisempi, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat munuaisten vajaatoiminnan varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole suoritettu MultiHancen kliinisen tuotekehityksen aikana, eikä yhteisvaikutuksia ole raportoitu kliinisten tutkimusten aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gadobenaattidimeglumiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta toistetuilla korkeilla annoksilla (ks. kohta 5.3). MultiHancea ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa gadobenaattidimeglumiinilla.

Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä (ks. kohta 5.3). Normaaletta hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolesta. Lääkärin ja imettävän äidin on harkittava, jatketaanko rintaruokintaa tai lopetetaanko se 24 tunniksi MultiHance-annostelun jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

MultiHance-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu MultiHancen kliinisten tutkimusten aikana.

Elinjärjestelmä	Kliiniset tutkimukset			Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus-seuranta
	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintymistiheys tuntematon**
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, yliherkkyysoireet	Anafylaktinen sokki
Hermosto	Päänsärky	Harhatuntemus, heitehuimaus, makuaistin muutos	Kouristus, pyörtyminen, tuntoaistin heikentyneisyys, vapina, hajuharha	Tajunnan menetys
Silmät			Näön heikentyminen	Konjunktiviitti
Sydän		Ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, takykardia	Myokardiaalinen iskemia, bradykardia	Sydänpysähdys, Kounisin oireyhtymä***, syanoosi
Verisuonisto		Hypertensio, hypotensio Punastuminen		

Elinjärjestelmä	Kliiniset tutkimukset			Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus-seuranta
	Yleiset ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Esiintymistiheys tuntematon**
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pulmonaarinen edeema, hengenahdistus, laryngospasmi, hengityksen vinkuminen, riniitti, yskä	Hengityksen vajaatoiminta, kurkunpään turvotus, hypoksia, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli, oksentelu, suun kuivuminen	Syljen liikaeritys, vatsakipu	Suun turvotus
Iho ja ihonalainen kudos		Urtikaria, ihottuma (myös punoittava), makulaarinen ja makulopapulaarinen ihottuma, kutina	Kasvojen turvotus, lisääntynyt hikoilu	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia	
Munuaiset ja virtsatie		Proteinuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kuumotusinjektio-paikan reaktiot, mukaan lukien injektio-kohdan kipu, tulehdus, kirvely, lämmön ja kylmän tai epämukavuuden tunne, punoitus, parestesia ja kutina	Rintakipu, astenia, huonovointisuus, vilunväreet	Injektio-kohdan turvotus, injektio-kohdan rakkulat
Tutkimukset		Epänormaali EKG*, kohonnut bilirubiiniarvo, kohonnut seerumin transaminaasi-, GGT- ja kreatiniiniarvot	Veren albumiinin lasku, kohonnut AFOS-arvo, suurentunut veren rautapitoisuus, kohonnut laktaasidehydrogenaasi-arvo	

* Epänormaaliiin EKG:hen sisältyvät QT-ajan pidentyminen ja lyhentyminen, T-aallon kääntymä, PR-välin piteneminen ja QRS-ajan pidentyminen.

** Koska vaikutuksia ei todettu kliinisissä tutkimuksissa 5712 potilaalla, suhteellinen esiintyvyys on arvioitu harvinaiseksi ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$).

Tietyn haittavaikutuksen ja sen oireiden sekä siihen liittyvien tilojen kuvaamiseen on käytetty parhaiten soveltuvinta MedDRA-termistöä (versio 16.1).

*** Allergisesta reaktiosta johtuva äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä

Laboratoriolöydökset on useimmiten tavattu potilailta, joilla on aiemmin ollut maksan vajaatoimintaa tai jokin aineenvaihduntaan liittyvä sairaus.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä ja ne hävisivät itsestään ilman pysyviä haittavaikutuksia. Viitteitä korrelaatiosta iän, sukupuolen tai annoksen välillä ei todettu.

Kuten muillakin gadoliniumkelaateilla, anafylaktisia/anafylaktoidisia/yliherkkyysoireita on raportoitu. Nämä ilmenevät vakavuudeltaan eriasteisina, sisältäen anafylaktisen sokin ja kuoleman, ja vaikuttivat yhteen tai useampaan elintoimintoon, useimmiten hengitysteihin, sydän- ja verisuonijärjestelmään ja/tai limakalvoihin ja ihoon.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuksia, aivokasvain tai -metastaaseja tai muita aivoihin liittyviä häiriöitä, on raportoitu kouristuksia MultiHancen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Varjoaineen ekstravasaatiosta johtuvia injektioaikojen reaktioita kuten paikallista kipua tai kuumotusta, turvotusta, vesirakkuloita ja nekroosia (harvoissa tapauksissa, joissa on ollut voimakasta paikallista turvotusta), on raportoitu.

Myös paikallisia laskimontukotulehduksia on raportoitu harvoin. (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Yksittäisiä tapauksia nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu MultiHancen käytön yhteydessä potilailla, joille on annettu myös muita gadoliniumia sisältäviä varjoaineita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	
	Kliiniset tutkimukset	
	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Hermosto		Heitehuimaus
Silmät		Silmäkipu, silmäluomien turpoaminen
Verisuonisto		Punastuminen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, lisääntynyt hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Rintakipu, injektiokohdan kipu, kuume

Yllä olevassa taulukossa esitetyt, kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset MultiHancea saaneilla pediatrisilla potilailla eivät olleet vakavia. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen todetut haittavaikutukset viittaavat siihen, että MultiHancen turvallisuusprofiili on lapsilla ja aikuisilla samanlainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu ja siksi yliannostuksen oireet eivät ole tiedossa. Terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 0,4 mmol/kg:n annoksia ilman mitään vakavia haittavaikutuksia.

Hyväksytyyn annoksen ylittämistä ei kuitenkaan suositella. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla ja antaa oireenmukaista hoitoa.

MultiHance voidaan poistaa hemodialyysillä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että hemodialyysi soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisyyn.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paramagneettiset kuvausaineet, ATC-koodi: V08CA08.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Gadolinium-keilaatti, gadobenaattidimeglumiini, lyhentää kudoksen veden protonin pituussuuntaista (T1) ja poikittaista (T2) relaksaatioaikaa.

Gadobenaattidimeglumiinin relaksiivisuus vesiliuoksissa on $r_1 = 4,39$ ja $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 20 MHz:ssä.

Gadobenaattidimeglumiinin relaksiivisuudet suurenevat selvästi siirryttäessä vesiliuoksista seerumin proteiineja sisältäviin liuoksiin. Vastaavat arvot plasmassa ovat $r_1 = 9,7$ ja $r_2 = 12,5$.

Kliininen teho ja turvallisuus

Maksan kuvauksessa MultiHancen avulla voidaan nähdä sekä todetussa että epäillyssä maksasyövässä tai etäpesäkkeitä muodostavassa syövässä sellaisia leesioita, jotka eivät tule näkyviin tehostamattomalla MR-kuvauksella. Kontrastin lisäyksen avulla esiin tulleiden leesioiden luonnetta ei ole selvitetty patologisten anatomisten menetelmin. Kun menetelmän vaikutusta potilaiden saamaan hoitoon arvioitiin, havaittiin että varjoaineen avulla löydetty uudet leesiot eivät aina kuitenkaan vaikuttaneet potilaan saamaan hoitoon.

MultiHance lisää T1-painotteisessa kuvaamisessa huomattavasti signaalin intensiteettiä maksan normaalissa parenkyymissä. Tämä signaalin intensiteetin lisäys jatkuu voimakkaana ainakin kahden tunnin ajan 0,05 tai 0,1 mmol/kg annoksen jälkeen. Kontrasti fokaalisten maksaleesioiden ja normaalin parenkyymien välillä tulee esille melkein välittömästi bolusinjektion jälkeen (2-3 minuutin kuluttua) dynaamisessa T1-painotteisessa kuvaamisessa. Kontrasti heikkenee ajan myötä epäspesifien leesioiden tehostumisen vuoksi. Kuitenkin 40-120 minuutin kuluttua MultiHancen annosta leesioiden havaitseminen tehostuu ja leesiokohdan havaitsemiskynnys alenee, koska MultiHance on huuhtoutunut leesioista, mutta normaalissa parenkyymissä signaali on jatkuvasti voimistunut.

Tiedot keskeisistä faasin II ja III tutkimuksista maksasyöpäpotilailla osoittavat, että MultiHancellä tehostetuissa kuvissa MR-kuvien keskimääräinen herkkyys oli 95 % ja spesifisyys 80 % potilailla, joilla vahvasti epäiltiin maksasyöpää tai maksametastaaseja, verrattuna muihin kuvausmenetelmiin (esim. intraoperatiivinen ultraääni, tietokonetomografinen angioportografia (CTAP) tai jodatun öljyn intra-arteriaalisen annon jälkeinen tietokonetomografia).

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisillä kaksitilamalli kuvaa hyvin farmakokinetiikkaa. Jakaantumisen puoliintumisaika on 0,085-0,117 tuntia ja eliminaation vastaavasti 1,17-1,68 tuntia. Näennäinen kokonaisjakaantumistilavuus 0,170-0,248 litraa/kg osoittaa, että valmiste on jakaantunut sekä plasmassa että ekstrasellulaariseen tilaan.

Gadobenaatti-ioni poistuu nopeasti plasmasta ja eliminoituu pääasiassa virtsaan ja vähäisessä määrin sappeen. Kokonaispuhdistuma 0,098-0,113 litraa/kg ja munuaispuhdistuma 0,082-0,104 litraa/kg osoittavat, että valmiste eliminoituu enimmäkseen glomerulusfiltraatiolla. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo osoittavat tilastollisesti merkitsevää lineaarista riippuvuutta annettuun annokseen. Gadobenaatti-ioni erittyy

muuttumattomana virtsaan määrä, joka vastaa 78-94 % injisoidusta annoksesta 24 tunnin aikana. 2-4 % annoksesta poistuu ulosteen mukana.

Veri-aivoesteen vaurio tai epänormaali verisuonitus salli gabobenaatti-ionin kulkeutumisen leesion.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 80 koehenkilöltä (40 tervettä aikuista vapaaehtoista ja 40 pediatria potilasta, iältään 2-47-vuotiaita) saadusta systeemisestä lääkkeen konsentraatio-aika-datasta gabobenaattidimeglumiinin laskimoannostelun jälkeen.

Gadoliniumin kinetiikkaa yli 2-vuotiailla voidaan kuvata kaksitilamallilla standardeilla allometrisilla kertoimilla ja kreatiniinipuhdistuman kovarianttivaikutuksella (heijastaen glomerulusfiltraationopeutta) gadoliniumipuhdistumaan.

Farmakokineettisten parametrien arvot (verrattuna aikuisen painoon) olivat yhteneväisiä aiemmin MultiHance-valmisteella saatuihin arvoihin ja oletettuun MultiHance-valmisteen jakautumisen ja eliminoitumisen fysiologiaan: jakautuminen ekstrasellulaariseen (noin 15 l aikuisessa tai 0,21 l/kg) ja eliminaatio glomerulusfiltraation kautta (noin 130 ml plasmää/ minuutti aikuisilla tai 7,8 l/h ja 0,11 l/h/kg).

Puhdistuma ja jakautumistilavuus laskivat enemmän nuoremmilla koehenkilöillä heidän pienemmästä koostaan johtuen. Vaikutuksen voi ottaa huomioon normalisoimalla farmakokineettiset parametrit painon suhteen.

Tähän analyysiin perustuen MultiHance-valmisteen annostelu painon mukaan pediatria potilailla antaa samanlaisen systeemisen altistuksen (AUC) ja enimmäiskonsentraation (Cmax) kuin aikaisemmin on aikuisilla raportoitu. Näin ollen annoksen muuttaminen pediatria potilailla ei ole tarpeen ehdotetussa ikäryhmässä (2-vuotiaat ja vanhemmat).

Gadobeenihappo on lineaarinen gadoliniumia sisältävä varjoaine. Tutkimukset ovat osoittaneet, että elimistöön kertyy gadoliniumia, kun potilas altistuu gadoliniumia sisältäville varjoaineille. Gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin ja elimiin. Lineaaristen gadoliniumia sisältävien varjoaineiden kohdalla tämä voi aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Signaalin intensiteetti lisääntyy, ja ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että lineaarisista gadoliniumia sisältävistä varjoaineista vapautuu gadoliniumia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin ainoastaan altistuksissa, jotka ylittivät suurimman ihmisille tarkoitetun annostuksen, joten tällä ei ole merkitystä kliinisen käytön yhteydessä.

Eläinkokeissa MultiHancen paikallinen siedettävyyden osoittautui heikoksi. Tahattomassa laskimon ulkopuolelle tapahtuneessa injektiossa voitiin todeta vakavia paikallisia reaktioita, kuten nekroosia ja rupeutumista.

Tahattoman intra-arteriaalisen annon paikallista toleranssia ei tutkittu, joten on erittäin tärkeää, että injektioneula tai laskimokanyyli asetetaan suoneen oikein (ks. kohta 4.2).

Raskaus ja imetys

Eläinkokeissa ei ilmennyt alkion tai sikiön kehitykseen liittyviä epäsuotuisia vaikutuksia, kun gabobenaattidimeglumiinia annettiin suonensisäisesti päivittäin rotille. Rottien jälkeläisissä ei myöskään havaittu mitään fyysisiä poikkeavuuksia tai käyttäytymishäiriöitä. Toistuvien päivittäisten annosten jälkeen kaniineissa raportoitiin yksittäisiä selkärangan muutostapauksia ja kaksi viskeraalista epämuodostumistapausta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta lääke tulee käyttää välittömästi ruiskuun vetämisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

- Väritön kirkas injektioeste 5 ml, 10 ml, 15 ml ja 20 ml värittömissä tyyppin I kerta-annoslasipulloissa, joissa on elastomeerinen kumitulppa, alumiinisuljin sekä polypropyleenisuojus.
- Annosteluvälineet: 15 ja 20 ml:n injektio-pullo, ruisku automaatti-injektori varten ((65 ml:n ruisku (polyetylenitereftalaattia/polykarbonaattia), 115 ml:n ruisku (polyetylenitereftalaattia/polykarbonaattia), liitin (PVC:tä/polykarbonaattia/polypropyleeniä/silikonია), 2 piikkiä (ABS)), 20 G:n turvakatetri.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

MultiHance vedetään ruiskuun juuri ennen injektioita eikä sitä saa laimentaa.

Tarkista ennen käyttöä, etteivät lasipullo tai suljin ole vioittuneet, liuos ei ole värjäytynyt eikä siinä ole mitään hiukkasia.

Kun MultiHancea käytetään yhdessä injisointilaitteen kanssa tulee potilaaseen kiinnitettävät letkut ja asiaankuuluvat kertakäyttöiset osat hävittää jokaisen annostelukerran jälkeen. Kaikkia laitevalmistajan antamia lisäohjeita tulee myös noudattaa.

Injektio-pullon päällä oleva irrotettava jäljitystarra tulisi liimata potilastietoihin, jotta käytetty gadolinium-varjoaine voidaan jäljittää tarkasti. Myös käytetty annos tulisi dokumentoida. Jos käytössä on sähköinen potilastietojärjestelmä, tulee valmisteen nimi, eränumero ja annos kirjata potilastietoihin.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco Imaging S.p.A.
via Egidio Folli, 50
20134 Milano
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13152

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.12.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.05.2020