

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MULTIHANCE® tek dozluk IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözeltide, 0,334 g gadobenik asit ve 0,195 g meglumine eşdeğer 0,529 g (0,5 M) gadobenat dimeglumin bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Enjeksiyonluk su.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti.

Sulu steril çözelti (Berrak, renksiz veya hafif sarı renkli)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün, yalnızca tanısal kullanım içindir.

MULTIHANCE®, erişkin ve çocuklarda (2 yaş üzeri) karaciğerin tanısal manyetik rezonans görüntülenmesinde (MRG) kullanılan paramanyetik bir kontrast ajandır.

MULTIHANCE®, yalnız tanısal bilginin önemli olduğu ve kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilemediği durumlarda ve gecikmiş faz görüntüleme gerektiğinde kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

MULTIHANCE®'in erişkin ve çocuklarda önerilen dozu 0,05 mmol/kg vücut ağırlığıdır (0,1 ml/kg 0,5 M çözeltiden). Kontrastlı görüntüleme için yeterli en düşük konsantrasyonda kullanılmalıdır. Doz, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanmalı ve bu bölümde belirtilen kilogram başına önerilen doz aşılmamalıdır.

Kontrast sonrasında görüntülemenin elde edilmesi:

- Karaciğer

Dinamik görüntüleme: Bolus enjeksiyonu takiben derhal.

Gecikmiş görüntüleme: Bireysel görüntüleme gereksinimlerine bağlı olarak enjeksiyonu takiben 40-120 dakika arasında.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (GFH<30 ml/ dak / 1.73 m²) olan ve perioperatif karaciğer nakli dönemindeki hastalarda, diagnostik bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız MRG ile elde edilemediği haller dışında, MULTIHANCE® kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Eğer MULTIHANCE® kullanımından kaçınılamıyorsa doz 0,05 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Tekrarlayan uygulamalar konusundaki bilgi eksikliği nedeniyle, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça, MULTIHANCE® enjeksiyonları tekrarlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir, çünkü karaciğer bozukluğu MULTIHANSE®'in farmakokinetiği üzerinde çok az etkili olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

2 yaşın altındaki çocuklarda MULTIHANSE® kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü):

Doz ayarlaması gerekli değildir. Yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

MULTIHANSE®, bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

MULTIHANSE®, diğer gadolinyum şelatlarına karşı allerjik veya advers reaksiyon hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MULTIHANSE® gibi tanısal kontrast maddeler, yalnızca kardiopulmoner canlandırma ekipmanının hazır olduğu ve acil yoğun bakım konusunda uzmanlaşmış personeli bulunan hastane veya kliniklerde uygulanmalıdır.

Hastalar, enjeksiyonu takiben 15 dakika süreyle yakın gözetim altında bulundurulmalıdır; çünkü şiddetli reaksiyonların çoğunluğu bu süreçte ortaya çıkar. Hasta, enjeksiyon yapıldıktan sonra 1 saat süreyle hastane ortamında kalmalıdır.

Özellikle demirli manyetik objelerin (örneğin; anevrizma klipleri veya kardiyak pace-maker) uzaklaştırılması başta olmak üzere Manyetik Rezonans Görüntüleme'de kabul edilen genel güvenlik tedbirleri, MULTIHANSE® kullanıldığında da uygulanabilir.

Kardiyovasküler rahatsızlığı olanlarda dikkatli olunması önerilir.

Epilepsi veya beyin lezyonları olan hastalarda ilaçla inceleme sırasında konvülsiyon ortaya çıkma olasılığı artabilir. Bu tür hastaların incelenmesi sırasında önlem alınması (örneğin; hastanın takibi) gerekir; ortaya çıkabilecek konvülsiyonların hızlı bir şekilde tedavisi için ihtiyaç duyulan malzeme ve tıbbi ürünler hazır bulundurulmalıdır.

MULTIHANSE® uygulamasını takiben gadolinyum beyinde ve vücudun diğer dokularında (kemikler, karaciğer, böbrekler, deri) birikebilir ve beyinde özellikle dentat nükleus, globus pallidus ve talamusta doza bağlı olarak T1-ağırlıklı sinyal yoğunluğunun artışına neden olabilir. Klinik sonuçlar bilinmemektedir. Tekrarlanan MR taramalarının gerekli olduğu hastalarda MULTIHANSE® kullanmanın olası tanısal avantajlarının, beyin ve diğer dokularda gadolinyum birikme potansiyeline ağır basması gerekir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Diğer gadolinyum şelatlarında olduğu gibi, özellikle astım veya diğer allerjik hastalık hikayesi olan hastalarda daha çok solunum, kardiyovasküler ve/veya mukokutanöz sistemler olmak üzere bir ya da daha fazla vücut sistemini içine alan şiddetli, hayatı tehdit edici, fatal anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonları kapsayan reaksiyon ihtimali her zaman dikkate alınmalıdır.

MULTIHANCE® uygulanmadan önce aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tedavi etmek için eğitimli personel ve ilaçların hazır olarak bulundurulması sağlanmalıdır.

Saklama sırasında az miktardaki benzil alkol (< %0,2), gadobenat dimeglumin vasıtasıyla salınabilir. Bu nedenle, MULTIHANCE®, benzil alkole karşı hassasiyet hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Diğer gadolinyum bileşikleri ile olduğu gibi, MULTIHANCE®'ın vücuttan temizlenmesine izin vermek için MULTIHANCE®'ı MRG görüntülemesinden sonraki 7 saat içinde kontrastlı MRG gerçekleştirilmemelidir.

MULTIHANCE®'ın damar dışına kaçması enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8.). MULTIHANCE®'ın intravenöz yolla uygulanması sırasında ilacın bölgesel olarak damar dışına kaçmasını önlemek için gereken tedbir alınmalıdır. Eğer ilaç damar dışına kaçarsa bu durum değerlendirilmeli ve eğer lokal reaksiyon gelişirse gerekli görüldüğünde tedavi edilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

MULTIHANCE® uygulaması öncesinde, tüm hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden laboratuvar testleri ile taramadan geçirilmesi önerilmektedir.

Akut veya kronik şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR < 30 ml/dakika/1,73 m²) olan hastalarda bazı gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) bildirimleri bulunmaktadır.

Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalar, bu popülasyonda akut renal yetmezlik sıklığı yüksek olduğundan özellikle bir risk altındadır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve perioperatif karaciğer transplantasyon döneminde olan hastalarda MULTIHANCE® ile NSF oluşabileceği ihtimali nedeniyle, tanısal bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız MRG ile elde edilemediği haller dışında, kullanımından kaçınılmalıdır.

MULTIHANCE® uygulamasından hemen sonra yapılan hemodiyaliz, MULTIHANCE®'ın vücuttan uzaklaştırılmasında yararlı olabilir. Daha önceden hemodiyaliz uygulanmayan hastalarda NSF'nin önlenmesi veya tedavisi yönünden hemodiyalizin başlatılmasını destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır.

Yaşlılar

Yaşlılarda gadobenat dimegluminin renal klerensi bozulmuş olabileceğinden, 65 yaş ve üstü hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden taramadan geçirilmesi özellikle önemlidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MULTIHANCE®'ın klinik yönden geliştirilmesi sırasında diğer tıbbi ürünlerle etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, klinik geliştirme programı sırasında hiçbir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır. Ancak gebelik döneminde MULTIHANCE® kullanımı klinik koşullar gerektirmedikçe önerilmemektedir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda MULTIHANCE® kullanımı öncesinde etkin doğum kontrolü önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelerde gadobenat dimeglumin kullanımı yönünden bilgi bulunmamaktadır. Hayvanlardaki çalışmalarda, tekrarlayan yüksek dozlarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). MULTIHANCE®, kadının klinik durumu gadobenat dimeglumin kullanımını gerektirmedikçe gebelik dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gadolinium içeren kontrast ajanlar anne sütüne çok az miktarda geçmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Klinik dozlarda, süte az miktarda geçmesi ve barsaktan zayıf emilimi sayesinde bebek üzerinde herhangi bir etki oluşturması beklenmez. MULTIHANCE® uygulanmasından sonraki 24 saatlik periyod için, emzirmeye devam edilmesi veya emzirmenin durdurulması doktor ve emziren annenin kararına bağlı olmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlardaki çalışmalarda, tekrarlayan yüksek dozlarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MULTIHANCE® kullanımının araç veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi beklenmez veya ihmal edilebilir düzeyde beklenir.

4.8. İstenmeyen etkiler

MULTIHANCE®'ın 2637 yetişkin bireydeki klinik gelişimi sırasında aşağıdaki advers olaylar görülmüştür. %2'den daha yüksek oranda advers reaksiyon bulunmamaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem/organ sınıfları	Klinik Çalışmalar			Pazarlama Sonrası Gözlem
	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları			Anafilaktik/ anafilaktoid reaksiyon, aşırı	Anafilaktik şok

			duyarlılık reaksiyonu	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Parestezi, Hipoestezi,baş dönmesi,tat bozukluğu	Konvülziyon, senkop, tremor, parosmi	Bilinç kaybı
Göz hastalıkları			Görme bozukluğu	Konjunktivit
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi, birinci derece atriyoventriküler blok	Myokard iskemisi, bradikardi	Kardiyak arrest, siyanoz
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon, hipotansiyon, flushing		
Solunum, Göğüs ve mediastinal hastalıklar			Dispne, laringospazm, hırıltı, rinit, öksürük	Solunum yetmezliği, laringeal ödem, hipoksi, bronkospazm, pulmoner ödem
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Diyaire, kusma, karın ağrısı	Fekal inkontinans, salya hipersekresyonu, ağız kuruluğu	Ödem ağız
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Pruritus, ürtiker, eritamatoz döküntüyü de kapsayan döküntü, maküler, makülopapüler ve papüler döküntü, terlemede artış	Yüz ödemi	Anjioödem
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları			Myalji	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Proteinüri		

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki reaksiyonlar	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, enjeksiyon yerinde ağrı, inflamasyon, yanma, sıcaklık, soğukluk, rahatsızlık, eritem, parestezi ve kaşıntı	Ateş, göğüs ağrısı, sıcaklık hissi	Asteni, halsizlik, titreme	Enjeksiyon bölgesinde şişme
Araştırmalar		Elektrokardiyogram anormallikleri*, kan bilirubini artışı, Kan demiri artışı, Serum transaminazlarındaki (gama-glutamil transferaz, laktik dehidrogenaz ve kreatinin) artış,	Azalmış kan albümini, Alkalen fosfataz artışı	

* Elektrokardiyogram anomalileri arasında; QT uzaması, QT kısalması, T dalga inversiyonu, PR uzaması, QRS kompleksi uzaması bulunmaktadır.

** Tepkiler 4.956 denekle yapılan klinik çalışmalarda reaksiyon gözlenmediğinden, en iyi tahmin göreceli oluşumun nadir olduğudur ($\geq 1 / 10.000$ ila $<1/1000$).

En uygun MedDRA (sürüm 16.1) terimi, belirli bir reaksiyonu, semptomlarını ve ilgili koşulları tanımlamak için kullanılır.

Laboratuvar bulguları çoğunlukla önceden mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu veya önceden mevcut metabolik hastalığı bulunan hastalarda görülmüştür.

Görülen advers etkilerin çoğunluğu ciddi değildir, geçicidir ve artık etkiler olmadan kendiliğinden çözülmüştür. Yaş, cinsiyet veya uygulanan doz ile herhangi bir korelasyon olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

Diğer gadolinyum-şelatlarında olduğu gibi, anafilaktik / anafilaktoid / aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar, anafilaktik şok ve ölüme kadar çeşitli derecelerde kendini göstermiş ve çoğunlukla solunum, kardiyovasküler ve/veya mukokutanöz sistemler olmak üzere bir veya daha fazla vücut sistemini kapsamıştır.

Konvülsiyon öyküsü, beyin tümörleri veya metastazı veya diğer beyin hastalıkları olan hastalarda, MULTIHANCE® uygulamasından sonra konvülziyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kontrast maddenin damar dışına kaçması nedeniyle lokal ağrı veya yanma hissi, şişme, kabarma ile kendini gösteren enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve lokalize şişliğin şiddetli olduğu nadir durumlarda ise nekroz bildirilmiştir.

Lokalize tromboflebit de nadir olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Gadolinium içeren diğer kontrast ajanların birlikte kullanıldığı hastalarda, MULTIHANCE® ile izole edilmiş nefrojenik sistemik fibroz (NSF) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Pediatrik popülasyon

Sistem/organ sınıfları	Advers Reaksiyonlar	
	Klinik Çalışmalar	
	Yaygın	Yaygın Olmayan
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi
Göz hastalıkları		Göz ağrısı, Göz kapağı ödemi
Vasküler hastalıklar		Flushing
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma	Karın ağrısı
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Döküntü, Terlemede artış
Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki reaksiyonlar		Göğüs ağrısı, Enjeksiyon bölgesi ağrısı, ateş

Klinik çalışmalarda, MULTIHANCE ile tedavi edilen çocuk hastalar arasında bildirilen ve yukarıda sıralanan advers reaksiyonlar ciddi değildi. Pazarlama sonrası gözetim sırasında tespit edilen advers reaksiyonlar, MULTIHANCE® güvenlik profilinin çocuklar ve yetişkinlerde benzer olduğunu göstermektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilen aşırı doz vakası bulunmamaktadır. Bu nedenle, aşırı doz belirti ve bulguları karakterize edilmemiştir. 0,4 mmol/kg'a kadar varan dozlar, herhangi bir ciddi advers olay olmaksızın sağlıklı gönüllülere verilmiştir. Ancak, özgün olarak onaylanmış pozolojiyi aşan dozlar önerilmemektedir. Aşırı doz durumunda, hasta yakın gözetim altında tutulmalı ve semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

MULTIHANCE® , hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak, hemodiyalizin nefrojenik sistemik fibrozisin (NSF) önlenmesi yönünden uygun olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Paramanyetik kontrast madde

ATC kodu: V08CA08

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

Gadolinyum bileşiği olan gadobenat dimeglumin, doku su protonlarının longitudinal (T1) ve daha az derecede transvers (T2) gevşeme süresini kısaltır.

Gadobenat dimegluminin sulu solüsyonda 20 MHz'de relaksivite değerleri, $r_1 = 4,39$ ve $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dir.

Gadobenat dimeglumin, sulu solüsyondan serum proteini içeren solüsyonlara geçince relaksivitesinde kuvvetli bir artış meydana gelir; insan plazmasındaki r_1 ve r_2 değerleri sırasıyla 9,7 ve 12,5 olarak bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Karaciğerin görüntülenmesinde MULTIHANCE®, metastatik hastalığı veya hepatosellüler kanseri olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda, kontrast öncesi ileri MRG incelemesi ile görülemeyen lezyonları ortaya çıkarabilir. MULTIHANCE® ile kontrast artırımı sonucu görülebilen lezyonların tabiatı patolojik anatomik inceleme ile doğrulanmamıştır. Bunun dışında, hasta tedavisi üzerindeki etkisi incelendiğinde kontrast sonrası lezyonların görüntülenmesi her zaman hasta tedavisindeki bir değişiklik ile ilişkili bulunmamıştır.

MULTIHANCE®, karaciğerde T1 ağırlıklı görüntülemeye normal parankimanın sinyal yoğunluğunda kuvvetli ve kalıcı bir artış sağlar. Sinyal yoğunluğundaki artış, 0,05 veya 0,10 mmol/kg dozlarının uygulanmasından sonra en az 2 saat süreyle yüksek düzeyde devam eder. Fokal karaciğer lezyonları ve normal parankim arasındaki kontrast, bolus enjeksiyondan (en çok 2-3 dakikaya kadar) hemen sonra T1 ağırlıklı dinamik görüntülemeye izlenir. Kontrast, non-spesifik lezyonlar nedeniyle daha sonraki sürelerde azalma eğilimi gösterir. MULTIHANCE®'ın lezyonlardan zaman içinde artan bir hızla temizlenmesi ve normal parankimanın sinyal yoğunluğundaki sürekli artışın, MULTIHANCE® uygulamasından sonraki 40-120. dakikalar arasında lezyon tespitinde artışa ve lezyon bölgesinde daha düşük tespit eşiğine sebep olduğu değerlendirilmektedir.

Karaciğer kanseri olan hastalarda yapılan asıl Faz II ve Faz III çalışmalarından elde edilen bilgiler, diğer referans görüntüleme şekilleri ile karşılaştırıldığında (örneğin; intraoperatif ultrasonografi, bilgisayarlı tomografik anjio-portografi [CTAP] veya intraarteriel iyodlu yağ enjeksiyonundan sonra bilgisayarlı tomografi), yüksek oranda karaciğer kanseri veya metastazdan şüphe edilen hastalarda bu durumların belirlenmesinde MULTIHANCE® ile MRG incelemesinde, sensitivite, ortalama %95; spesifisite, ortalama %80 olarak bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

İnsan farmakokinetiğinin örneği, biekspansiyon azalma modeli kullanılarak iyi bir şekilde tarif edilmiştir. Ölçülen dağılım ve eliminasyon yarı ömrü, sırasıyla, 0,085-0,117 saat ve 1,17-1,68 saat sınırları arasındadır. 0,170-0,248 l/kg vücut ağırlığı arasında ölçülen toplam dağılım hacmi, bileşiğin plazma ve ekstrasellüler boşlukta dağıldığını göstermektedir.

Kan-beyin bariyerinin bozulması veya anormal damarlanma gadobenat iyonlarının lezyona girişine izin verir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Gadobenat iyonu, plazmadan hızlı bir şekilde temizlenir ve esas olarak idrar daha az olarak da safra ile elimine edilir. 0,098-0,133 l/saat kg vücut ağırlığı arasında değişen toplam plazma klerensi ve 0,082-0,104 l/saat kg vücut ağırlığı arasında değişen renal klerens, bileşiğin esas olarak glomerüler filtrasyon yolu ile elimine edildiğini göstermektedir. Plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan değerleri, uygulanan doza istatistiksel olarak anlamlı bir lineer bağımlılığı gösterir.

Gadobenat iyonu, 24 saat içinde injekte edilen dozun %78-94'üne karşılık gelecek miktarlarda idrarla değişmeden atılır. Dozun %2-4'ü feçese geçer.

İntravenöz gadobenat dimeglumin uygulamasının ardından, 2 ila 47 yaşındaki 80 gönüllüye (40 sağlıklı yetişkin gönüllü ve 40 pediyatrik hasta) ait sistemik ilaç konsantrasyonu-zaman verileri üzerinde bir popülasyon farmakokinetik analizi gerçekleştirilmiştir. Gadoliniumun 2 yaşa kadar olan kinetiği, standart allometrik katsayılı iki bölümlü bir model ve gadolinium klerensi üzerindeki kreatinin klerensinin (glomerüler filtrasyon hızını yansıtan) bir eşdeğişken faktör etkisi ile açıklanabilir. Farmakokinetik parametre değerleri (yetişkin vücut ağırlığına dayanan), MULTIHANSE® için daha önce bildirilen değerler ile uyumlu olmuştur ve MULTIHANSE® dağılımının ve eliminasyonunun altında yattığı düşünülen fizyoloji ile tutarlı olmuştur: ekstrasellüler sıvıya dağılım (bir yetişkinde yaklaşık 15 L veya 0,21 L/kg) ve glomerüler filtrasyon ile eliminasyon (bir yetişkinde dakika başına yaklaşık 130 mL plazma veya 7,8 L/saat ve 0,11 L/saat/kg). Klerens ve dağılım hacmi, daha genç bireylerde, vücut ölçülerinin daha küçük olması nedeniyle dereceli olarak azalmıştır. Bu etki, farmakokinetik parametrelerin vücut ağırlığına göre normalize edilmesi ile büyük ölçüde açıklanabilir. Bu analize dayanarak, pediyatrik hastalarda MULTIHANSE® için vücut ağırlığına dayalı dozlama, yetişkinlerde bildirilene benzer sistemik maruziyet (AUC) ve maksimum konsantrasyon (C_{max}) sonuçları vermektedir ve önerilen yaş aralığında (2 yaş ve üstü) pediyatrik popülasyon için herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğini doğrulamaktadır.

MULTIHANSE® lineer bir gadolinium içeren kontrast ajandır (GdKA). Çalışmalar GdKA'lara maruziyet sonrasında vücutta gadolinium biriktiğini göstermiştir. Bu birikim beyin ve başka doku ya da organlarda olabilir. Lineer GdKA'lar beyinde özellikle dentat nükleus, globus pallidus ve talamusta doza bağlı olarak T1-ağırlıklı sinyal yoğunluğunun artışına neden olabilir. Sinyal yoğunluğundaki artış ve klinik olmayan veriler gadoliniumun lineer GdKA'lardan salındığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Gerçekten de, klinik öncesi etkiler sadece insanların maruz kaldığı en yüksek seviyelerin üstünde olduğu düşünülen dozlarda görülmüş ve bunun klinik kullanım yönünden önemi düşük olarak değerlendirilmiştir.

Hayvan deneyleri, MULTIHANCE®'ın lokal toleransının zayıf olduğunu ortaya koymuştur; özellikle kaza sonucu ven çevresi uygulamalarda nekroz ve skar gibi ciddi lokal reaksiyonlar gözlemlenebilir.

Kaza sonucu intraarteryel uygulamanın lokal toleransı araştırılmamıştır. Bu nedenle, i.v. iğne veya kanülün ven içine doğru şekilde sokulmasının sağlanması önemlidir (bkz. Bölüm 4.2).

Gebelik ve Emzirme

Her gün intravenöz gadobenat dimeglumin uygulanan sıçanlarda embriyonik veya fetal gelişim üzerinde istenmeyen bir etki oluşmamıştır. Ayrıca, sıçan yavrularında fiziksel ve davranışsal gelişim üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Bununla beraber, tavşanlarda tekrarlanan günlük dozlardan sonra izole iskelet değişiklikleri ve 2 iç organ malformasyonu bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

MULTIHANCE®, hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şişeler: 5ml, 10ml, 15ml ve 20ml'lik Tip I renksiz cam.

Tıplar: Klorobutil kauçuk, gri, 20mm iç çapta , stelmi C 1394 6320 GS 4.

Kapsüller: Polipropilen diskli alüminyum kapsüller.

5ml, 10ml, 15ml ve 20ml'lik ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MultiHance kullanılmadan önce şırınga içine dikkatlice çekilmeli ve seyreltilmemelidir.

Kullanımdan önce, içerik ve kapağın zarar görmemiş olduğu kontrol edilmelidir. Çözelti renklenmemelidir ve hiçbir partikül içermemelidir.

MultiHance bir enjektör sistemiyle kullanılacağı zaman hasta ile bağlantıyı sağlayan tüpler ve tek kullanımlık olan kısımlar herbir hastanın incelenmesinden sonra atılmalıdır.

Üreticilerden alınan ek talimatlar bildirilmelidir.

Şişelerin üzerinden çıkarılabilen takip etiketi, kullanılan gadolinyum kontrast ajanının doğru kaydedilmesine olanak sağlamak için hastanın dosyasına yapıştırılmalıdır. Ayrıca, kullanılan doz kaydedilmelidir. Elektronik hasta kaydı kullanılıyorsa, ürünün adı, seri numarası ve dozu hasta kaydına girilmelidir.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkların Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gürel İlaç Tic. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak No:16
34382 Şişli- İSTANBUL
Tel no: (0212) 220 64 00
Faks no: (0212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

115/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.01.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 07.01.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ