MultiHance 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 334 mg (0,5 mmol) in Form von Dimegluminsalz. [Gadobenat-Dimeglumin 529 mg = Gadobensäure 334 mg + Meglumin 195 mg.]
10 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 3.340 mg (5 mmol) in Form von Dimegluminsalz. [Gadobenat-Dimeglumin 5.290 mg = Gadobensäure 3.340 mg + Meglumin 1.950 mg.]
15 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 5.010 mg (7,5 mmol) in Form von Dimegluminsalz. [Gadobenat-Dimeglumin 7.935 mg = Gadobensäure 5.010 mg + Meglumin 2.925 mg.]
20 ml Injektionslösung enthält: Gadobensäure 6.680 mg (10 mmol) in Form von Dimegluminsalz. [Gadobenat-Dimeglumin 10.580 mg = Gadobensäure 6.680 mg + Meglumin 3.900 mg.]
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in Fertigspritze.
Klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung.
Osmolalität bei 37 °C: 1,97 osmol/kg
Viskosität bei 37 °C: 5,3 mPa s
pH-Wert: 6,9 bis 7,3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
MultiHance ist ein paramagnetisches Kontrastmittel zur Magnetresonanztomografie (MRT) mit den folgenden Indikationen:

- MRT der Leber zur Erkennung fokaler Leberläsionen bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem primärem Leberkarzinom (zum Beispiel hepatozelluläres Karzinom) oder Metastasen
- MRT des Gehirns und der Wirbelsäule zur verbesserten Erkennung von Läsionen sowie zur Verbesserung der diagnostischen Information im Vergleich zur nativen MRT
- MRT der Brust zur Erkennung maligner Läsionen bei Patienten, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Mammographie oder Ultraschalluntersuchung Brustkrebs diagnostiziert wurde oder vermutet wird

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
MRT der Leber: Die empfohlene Dosis von MultiHance bei erwachsenen Patienten beträgt 0,05 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,1 ml/kg der 0,5 M Lösung.
MRT des Gehirns und der Wirbelsäule: Die empfohlene Dosis von MultiHance bei erwachsenen Patienten und Kindern älter als 2 Jahre beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,2 ml/kg der 0,5 M Lösung.
MRT der Brust: Die empfohlene Dosis von MultiHance bei erwachsenen Patienten beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,2 ml/kg der 0,5 M Lösung.
Art der Anwendung
MultiHance ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verabreichen und darf nicht verdünnt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen und darf nicht für weitere MRT-Untersuchungen verwendet werden.
Zur Verwendung der Spritze das Schraubgewinde der Kolbenstange in den Kolben einschrauben und einige Millimeter vorschieben, um den anfänglichen Widerstand zwischen Kolben und Spritzenkörper zu überwinden.
Spritze aufrecht halten (mit der Schutzkappe nach oben). Schutzkappe aseptisch von der Spitze der Spritze entfernen und entweder eine sterile Einwegnadel oder geeigneten Verbindungsschlauch mit passender Luer-Lock-Verbindung durch Drücken und Drehen anbringen.
Spritze weiter aufrecht halten und Kolben so weit vorschieben, bis vollständig entlüftet ist und entweder die Flüssigkeit an der Nadelspitze sichtbar wird oder der Schlauch vollständig gefüllt ist.
Um das mögliche Risiko eines Paravasats von MultiHance zu minimieren, muss sichergestellt werden, dass die Injektionsnadel oder Kanüle korrekt in die Vene eingeführt wurde.
Die Injektion ist nach dem üblichen Aspirationsverfahren durchzuführen.
Das Produkt ist intravenös entweder als Bolus oder als langsame Injektion (10 ml/min) zu verabreichen, siehe Tabelle Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels.
Nach der Injektion ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9%) Injektionslösung nachzuspülen.
Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels:

Leber	Dynamische Bildgebung:	Unmittelbar nach der Bolusinjektion
	Verzögerte Bildgebung:	Zwischen 40 und 120 Minuten nach der Injektion, abhängig von der jeweiligen Anforderung an die Bildgebung
Gehirn und Wirbelsäule	Bis zu 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe	
Brust	Eine T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von 2 Minuten oder weniger sollte vor und während der schnellen Bolusinjektion des Kontrastmittels	

	akquiriert und mehrmals über einen Zeitraum von 5 bis 8 Minuten wiederholt werden

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von MultiHance sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m^2) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die Anwendung von MultiHance nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis bei einer MRT des Gehirns und der Wirbelsäule oder einer MRT der Brust 0,1 mmol/kg Körpergewicht und bei einer MRT der Leber 0,05 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von MultiHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich, weil eine Einschränkung der Leberfunktion einen nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MultiHance hat.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die Anwendung bei einer MRT des Gehirns und der Wirbelsäule wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Die Anwendung bei einer MRT der Leber oder einer MRT der Brust wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

MultiHance ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten, bei denen allergische oder andere unerwünschte Reaktionen gegenüber anderen Gadoliniumchelaten bekannt sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung diagnostischer Kontrastmittel wie MultiHance ist auf Krankenhäuser und medizinische Einrichtungen zu beschränken, die auf eine notfallmedizinische Erstversorgung eingerichtet sind und in denen eine Ausrüstung für die kardiopulmonale Notfalltherapie bereitsteht.

Die Patienten sollten 15 Minuten nach der Injektion sorgfältig beobachten werden, weil die meisten schweren Reaktionen innerhalb dieses Zeitraums auftreten. Der Patient sollte für eine Stunde nach der Injektion in der medizinischen Einrichtung verbleiben.

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomografie, insbesondere der Ausschluss ferromagnetischer Materialien wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Aneurysmaclips, gelten auch bei der Anwendung von MultiHance.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Bei Patienten, die an Epilepsie oder Hirnschäden leiden, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöht. Für die Untersuchung dieser Patienten sollten Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Überwachung des Patienten) getroffen und die für eine sofortige Behandlung von Krampfanfällen notwendigen Geräte und Arzneimittel bereitgestellt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten kann es zu einer unerwünschten Reaktion kommen, insbesondere bei Patienten mit Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen in der Anamnese. Hierbei kann es sich um lebensbedrohliche oder fatale anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen handeln, die ein oder mehrere Körpersysteme betreffen können, zumeist aber das respiratorische, kardiovaskuläre und/oder mukokutane System.

Vor der Anwendung von MultiHance muss ausgebildetes Personal und Medikation zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen zur Verfügung stehen.

Während der Lagerung von Gadobenat Dimeglumin können unter Umständen geringfügige Mengen Benzylalkohol (< 0,2%) freigesetzt werden. Trotzdem sollte MultiHance bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol nicht angewendet werden.

Wie bei anderen Gadoliniumchelaten sollte innerhalb von 7 Stunden nach einer durch MultiHance verstärkten MRT keine erneute kontrastverstärkte MRT-Untersuchung erfolgen, damit MultiHance aus dem Körper ausgeschieden werden kann.

Während der intravenösen Gabe von MultiHance ist Vorsicht geboten, um ein Paravasat zu vermeiden. Sollte es zu einem Paravasat kommen, ist dieses ggf. symptomatisch zu behandeln, wenn örtliche Reaktionen

auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von MultiHance bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit MultiHance eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von MultiHance kann nützlich sein, um MultiHance aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Ältere Menschen

Da die renale Clearance von Gadobenat-Dimeglumin bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Rahmen der klinischen Studien zu MultiHance wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Und während der klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Gadobenat-Dimeglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

MultiHance darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadobenat Dimeglumin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von MultiHance für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MultiHance hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der klinischen Entwicklung von MultiHance beobachtet.

Systemorganklassen	***Klinische Studien***			***Nach Markteinführung***
	Häufig (≥1/100, <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)***	***Selten (≥1/10.000, <1/1.000)***	***Nicht bekannt****
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, Hypoästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung	Krampfanfall, Synkope, Tremor, Parosmie	Bewusstlosigkeit
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Konjunktivitis
Herzerkrankungen		AV-Block I. Grades, Tachykardie	Myokardischämie, Bradykardie	Herzstillstand, Zyanose
Gefäßerkrankungen		Hypertension, Hypotension, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Rhinitis, Husten	Lungenversagen, Larynxödem, Hypoxie, Bronchospasmus, Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen	Hypersalivation, Mundtrockenheit, Stuhlinkontinenz	Mundödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Hautausschlag, einschließlich erythematöser Ausschlag, makulöser, makulopapulöser und papulöser Ausschlag, Pruritus, vermehrte Perspiration	Ödeme im Gesicht	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündungen, Brennen, Wärmegefühl, Kältegefühl, Druckgefühl, Erythem, Taubheitsgefühl und Juckreiz	Brustschmerzen, Fieber, Hitzegefühl	Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost	Schwellung an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Anormale EKG-Ergebnisse*, Serumbilirubinspiegel erhöht, Serumeisenspiegel erhöht, Anstieg der Serumtransaminasen, Gamma-Glutamyltransferase, Laktatdehydrogenase und des Kreatinins	Serumalbuminspiegel vermindert, alkalische Phosphatase erhöht	

* Anormale EKG-Ergebnisse umfassen verlängertes QT-Intervall, verkürztes QT-Intervall, Umkehrung der T-Welle, PR-Verlängerung, verlängerter QRS-Komplex.

** Da die Arzneimittelreaktionen nicht in klinischen Studien mit 4.956 Patienten beobachtet wurden, ist die beste Schätzung, dass sie selten auftreten (≥ 1/10.000, <1/1.000).

Zur Beschreibung einer bestimmten Arzneimittelreaktion, ihrer Symptome und verwandter Beschwerden wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 16.1) verwendet.

Die Befunde wurden hauptsächlich bei Patienten mit Hinweisen auf eine vorbestehende Beeinträchtigung der Leberfunktion oder eine vorbestehende Stoffwechselerkrankung beobachtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und bildeten sich spontan ohne bleibende Wirkungen zurück. Es gab keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder verabreichten Dosis.

Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten wurden anaphylaktische/anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Diese Reaktionen zeigten sich in verschiedenen Schweregraden bis hin zu anaphylaktischem Schock und Tod und betrafen ein oder mehrere Körpersysteme, zumeist aber das respiratorische,

kardiovaskuläre und/oder mukokutane System.
Bei Patienten mit Krampfanfällen, Gehirntumor oder -metastasen oder anderen Gehirnerkrankungen in der Vorgeschichte kam es nach der Anwendung von MultiHance zu Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.4).
Reaktionen an der Injektionsstelle aufgrund von Paravasation wie lokaler Schmerz oder Brennen, Schwellungen, Blasenbildung und in seltenen Fällen, Nekrosen bei starker, lokaler Schwellung wurden ebenfalls berichtet.
In seltenen Fällen wurde auch von lokaler Thrombophlebitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit MultiHance bei Patienten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten, berichtet. (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder und Jugendliche

Systemorganklasse	***Unerwünschte Arzneimittelreaktionen***	
	Klinische Studien	
	Häufig (>1/100, <1/10)	***Gelegentlich (>1/1000, <1/100)***
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Augenerkrankungen		Augenschmerzen, Augenlidödem
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber

Die in klinischen Studien mit MultiHance bei Kindern und Jugendlichen beobachteten und in der oben stehenden Tabelle aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren nicht schwerwiegend. Die nach der Markteinführung gemeldeten unerwünschten Arzneimittelreaktionen zeigen, dass das Sicherheitsprofil von MultiHance bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind darum nicht beschrieben worden. Dosen bis zu 0,4 mmol/kg wurden von gesunden Probanden ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen. Es wird jedoch empfohlen, nur Dosen zu verabreichen, die die zugelassene Dosierung nicht übersteigen. Bei einer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln.
MultiHance kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel
ATC-Code: V08CA08
Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen
Das Gadoliniumchelat Gadobenat-Dimeglumin verkürzt die longitudinale (T1) und die transversale (T2) Relaxationszeit von Protonen des Gewebewassers.
Die Relaxivitätswerte von Gadobenat-Dimeglumin in wässriger Lösung sind r_1 = 4,39 $mM^{-1}s^{-1}$ und r_2 = 5,56 $mM^{-1}s^{-1}$ bei 20 MHz.
Die Relaxationswerte von Gadobenat-Dimeglumin steigen beim Übergang von der wässrigen Lösungen zu Lösungen mit Serumproteinen stark an. Im menschlichen Plasma betrugen die Werte r_1 und r_2 9,7 bzw. 12,5 $mM^{-1}s^{-1}$.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In der Leberdiagnostik lassen sich mit MultiHance bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem hepatozellulärem Karzinom oder Metastasen Läsionen nachweisen, die in der Nativuntersuchung nicht dargestellt

werden. Welche Art von Läsionen nach der Kontrastverstärkung mit MultiHance sichtbar gemacht werden, ist nicht durch pathologisch-anatomische Untersuchungen überprüft worden. Außerdem war in den Fällen, in denen die Auswirkung auf die Therapie beurteilt wurde, die Abbildung einer Läsion nach Kontrastmittelgabe nicht immer mit einer Änderung des Therapiekonzeptes verbunden.
In der Leber bewirkt MultiHance bei T1-gewichteter Darstellung eine deutliche, anhaltende Verstärkung der Signalintensität im normalen Parenchym. Die Verstärkung der Signalintensität bleibt nach der Verabreichung von Dosen von 0,05 oder 0,10 mmol/kg mindestens zwei Stunden lang auf hohem Niveau erhalten. Bei dynamischer T1-gewichteter Darstellung ist unmittelbar (bis zu 2-3 Minuten) nach einer Bolusinjektion ein Kontrast zwischen fokalen Leberläsionen und dem normalen Parenchym zu beobachten. Später schwächt sich der Kontrast normalerweise aufgrund eines unspezifischen Anreicherung des Leberparenchymsab. Man kann jedoch davon ausgehen, dass durch sukzessives Auswaschen von MultiHance aus den Läsionen bei anhaltender Signalverstärkung im normalen Parenchym 40-120 Minuten nach der Verabreichung eine verbesserte Detektion und Lokalisation von Leberläsionen erzielt wird.
Ergebnisse aus zulassungsrelevanten Studien der Phasen II + III bei Patienten mit Leberkarzinomerkrankung zeigen, dass, im Vergleich zu anderen bildgebenden Referenzverfahren (z.B. intraoperative Ultraschalldiagnostik, computertomografische Angioportografie -[CTAP] oder Computertomografie nach intraarterieller Injektion von iodiertem Öl) bei mit MultiHance kontrastierten MR-Scans eine mittlere Sensitivität von 95% und eine mittlere Spezifität von 80% für die Detektion von Leberkarzinomen oder -metastasen bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf diese Erkrankung erzielt wurde.
In der Darstellung des ZNS und der Wirbelsäule ermöglicht MultiHance eine Kontrastierung von normalem Gewebe ohne Blut-Hirn-Schranke, extraaxiale Tumore und Regionen mit defekter Blut- Hirn-Schranke. In den zulassungsrelevanten und als Parallelgruppenvergleiche durchgeführten Phase-III-Studien, die mit Erwachsenen in dieser Indikation durchgeführt wurden, gaben unabhängige Radiologen eine Verbesserung des diagnostischen Informationsgehaltes bei 32 – 69% der Bilder mit MultiHance bzw. 35 – 69% der Bilder mit der aktiven Vergleichssubstanz an.
In zwei intraindividuellen Cross-Over-Studien mit Patienten, die eine bekannte oder vermutete Gehirn- oder Wirbelsäulenerkrankung hatten und sich einer MRT des zentralen Nervensystems (ZNS) unterzogen, wurde 0,1 mmol/kg Körpergewicht MultiHance mit 0,1 mmol/kg Körpergewicht zweier aktiver Vergleichspräparate (Gadopentetat-Dimeglumin oder Gadodiamid) verglichen. In diesen Studien zeigte MultiHance einen signifikant ($p < 0,001$) größeren Anstieg der Signalintensität der Läsionen. Des Weiteren wurde ein höheres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis und ein erhöhtes Verhältnis von Läsion-zu-Parenchym Signal sowie eine signifikant ($p < 0,001$) bessere Visualisierung von ZNS-Läsionen in Aufnahmen mit 1,5-Tesla gemessen, wie in der Tabelle aufgeführt.

Qualitative Parameter zur Visualisierung der ZNS-Läsionen	Verbesserung mit MultiHance gegenüber Gadopentetat-Dimeglumin (Studie MH-109) (n = 151)	p-Wert	Verbesserung mit MultiHance gegenüber Gadodiamid (Studie MH-130) (n = 113)	p-Wert
Genauigkeit des Ausmaßes der ZNS-Erkrankung	25% bis 30%	< 0,001	24% bis 25%	< 0,001
Visualisierung der internen Läsionsmorphologie	29% bis 34%	< 0,001	28% bis 32%	< 0,001
Abgrenzbarkeit intra- und extra-axialer Läsionen	37% bis 44%	< 0,001	35% bis 44%	< 0,001
Kontrastanhebung der Läsionen	50% bis 66%	< 0,001	58% bis 67%	< 0,001
Globale diagnostische Präferenz	50% bis 68%	< 0,001	56% bis 68%	< 0,001

In den Studien MH-109 und MH-130 wurden die Auswirkungen der besseren Visualisierung von ZNS-Läsionen mit MultiHance im Vergleich zu Gadodiamid oder Gadopentetat-Dimeglumin auf die diagnostische Bewertung und die Behandlung der Patienten nicht untersucht.
Bei der MRT der weiblichen Brust verstärkt MultiHance den Kontrast zwischen Tumorgewebe und angrenzendem gesundem Gewebe und verbessert so die Darstellung von Mammakarzinomen.
Bei der zulassungsrelevanten Phase III-Studie handelte es sich um eine intraindividuelle Cross-Over-Studie. Verglichen wurde MultiHance (0,1 mmol/kg Körpergewicht) mit einem etablierten Wirkstoff (Gadopentetat-Dimeglumin, 0,1 mmol/kg Körpergewicht) bei der MRT von Patienten mit diagnostiziertem Brustkrebs oder Verdacht auf Brustkrebs aufgrund einer vorangegangenen Mammographie oder Ultraschalluntersuchung. Die Aufnahmen wurden von drei externen verblindeten Befundern ausgewertet, die keine Verbindung zu den Studienzentren hatten.
Die Sensitivität der Untersuchung für das Erkennen gutartiger und bösartiger Läsionen lag bei 91,7% bis 94.4% für MultiHance und bei 79,9% bis 83,3% für die Vergleichssubstanz ($p<0,0003$ für alle Befunder).
Die Ergebnisse für die Spezifität der Untersuchung für das Erkennen gutartiger und bösartiger Läsionen waren statistisch nicht signifikant und lagen zwischen 59,7% und 66,7% für MultiHance und zwischen 30,6% und 58,3% für die Vergleichssubstanz ($p<0,157$ für alle Befunder).
Statistisch signifikante Verbesserungen wurden in der Analyse der einzelnen Quadranten sowohl für die

Sensitivität als auch die Spezifität beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik beim Menschen kann durch einen biexponentiellen Abfall der Plasmaspiegelkonzentration gut beschrieben werden. Die scheinbaren Verteilungs- und Eliminationshalbwertszeiten liegen zwischen 0,085 und 0,117 h bzw. 1,17 und 1,68 h. Die Werte für das scheinbare Verteilungsvolumen reichen von 0,170 bis 0,248 l/kg Körpergewicht, was darauf hindeutet, dass die Substanz im Plasma und im Extrazellularraum verteilt wird.

Die Gadobenat-Ionen werden rasch aus dem Plasma eliminiert und hauptsächlichim Urin und in geringerem Umfang biliär ausgeschieden. Die Werte für die Gesamt-Plasma-Clearance im Bereich von 0,098-0,133 l/h/kg Körpergewicht und für die renale Clearance im Bereich von 0,082 – 0,104 l/h/kg Körpergewicht weisen darauf hin, dass die Substanz vorwiegend mittels glomerulärer Filtration eliminiert wird.

Die Werte für die Plasmakonzentration und die AUC-Werte (Integral der Blutkonzentrationskurve) zeigen eine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit von der verabreichten Dosis. Das Gadobenat-Ion wird innerhalb von 24 Stunden in einer Menge von 78% – 94% der injizierten Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Zwischen 2% und 4% der Dosis wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Das Gadobenat-Ion durchdringt die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht. Es kommt dadurch zu keiner Anreicherung im normalen Hirngewebe oder in Läsionen mit intakter Blut-Hirn-Schranke ab. Ist die Blut-Hirn-Schranke jedoch defekt oder liegt eine Gefäßfehlbildung vor, kann das Gadobenat- Ion in die Läsion eindringen.

Die populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik stützte sich auf die Daten der systemischen Wirkstoffkonzentration über die Zeit bei 80 Studienteilnehmern (40 gesunde erwachsene Probanden und 40 pädiatrische Patienten) im Alter zwischen 2 und 47 Jahren nach intravenöser Gabe von Gadobenat-Dimeglumin. Für die Altersgruppe bis hinunter zu 2 Jahren lässt sich die Kinetik von Gadolinium als Zweikompartimentmodell beschreiben, mit allometrischen Standardkoeffizienten und Kreatinin-Clearance (entsprechendder glomerulären Filtrationsrate) als Kovariateneffekt auf die Clearance von Gadolinium. Die pharmakokinetischen Parameter (bezogen auf das Körpergewicht bei Erwachsenen) entsprachen den bereits dokumentierten Werten für MultiHance und der Physiologie, die als Grundlage für die Verteilung und Elimination von MultiHance angenommen wird: Verteilung in den Extrazellulärraum (ca. 15 l bei Erwachsenen oder 0,21 l/kg) und Elimination durch glomeruläre Filtration (ca. 130 ml Plasma/min bei Erwachsenen oder 7,8 l/h und 0,11 l/h/kg). Clearance und Verteilungsvolumen nahmen bei jüngeren Personen aufgrund der geringeren Körpergröße progredient ab. Diese Auswirkung konnte weitgehend durch Normalisierung der pharmakokinetischen Parameter auf das Körpergewicht kompensiertwerden.

Gestützt auf diese Analyse führt eine gewichtsbasierte Dosierung von MultiHance bei pädiatrischen Patienten zu einer ähnlichen systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und maximalen Konzentration (C_{max}) wie bei Erwachsenen. Dies bestätigt, dass eine Dosisanpassung in dieser Population in der vorgeschlagenen Altersgruppe (ab 2 Jahren) nicht notwendig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine schlechte lokale Verträglichkeit von MultiHance.

Insbesondere bei versehentlicher paravenöser Applikation konnten schwerwiegende lokale Reaktionen wie Nekrosen und Schorfbildung beobachtet werden.

Die lokale Verträglichkeit im Falle einer versehentlichen intra-arteriellen Applikation wurde nicht untersucht. Es ist deshalb sehr wichtig, den korrekten Sitz der Injektionsnadel oder -kanüle in der Vene sicherzustellen (s. Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Studien führte die tägliche intravenöse Verabreichung von Gadobenat-Dimeglumin bei Ratten zu keinerlei unerwünschten Wirkungen auf die Embryonal- oder Fetalentwicklung. Auch unerwünschte Wirkungen auf die körperliche und verhaltensbezogene Entwicklung bei den Nachkommen von Ratten waren nicht zu beobachten. Nach wiederholter täglicher Gabe bei Kaninchen wurde allerdings in Einzelfällen über Skelettveränderungen sowie über zwei Fälle viszeraler Missbildungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 15 oder 20 ml Lösung in transparenter Kunststoff-Einfachdosis-Fertigspritze (zyklisches Polyolefin) mit Kolben und Spitzenkappe aus Chlorobutyl-Kautschuk.
Die Einfachdosis-Fertigspritzen sind auch als Klinikpackungen erhältlich.
Kit mit Applikationszubehör: 15 und 20 ml Fertigspritze, 20 ml Kartusche (PP), Konnektor mit 3-Wege-Hahn (PC), Spike (ABS/PP), 20 G Sicherheitskanüle.
Kit mit Applikationszubehör: 15 und 20 ml Fertigspritze für den maschinellen Injektor {(115 ml Kartusche (PET/PC), Konnektor (PVC/PC, PP/Silikon), Spike (ABS)}, 20 G Sicherheitskanüle.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum Einmalgebrauch.
Vor der Anwendung ist das Produkt auf eventuelle Beschädigungen des Behältnisses oder des Verschlusses, auf Verfärbungen und auf Partikelfreiheit zu überprüfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Spritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind der Name des Produktes, die Chargen-Bezeichnung und die Dosis in die Patientenakte einzutragen.

7. Inhaber der Zulassung

Bracco Imaging S.p.A.
Via Egidio Folli 50
20134 Mailand
Italien
Vertrieb :
Bracco Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien

8. Zulassungsnummer

1–27519

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. April 2008 / 21. Juli 2012

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.