

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

MultiHance 0,5 mmol/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 529 mg dimeglumingadobenata (što odgovara 334 mg (0,5 mmol/ml) gadobenatne kiseline i 195 mg meglumina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, vodena otopina

Osmolalnost pri 37°C: 1,97 Osm/kg

Viskoznost pri 37°C: 5,3 mPa.s

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

MultiHance je paramagnetsko kontrastno sredstvo za primjenu u dijagnostičkom snimanju magnetskom rezonancijom (MR) jetre u odraslih i djece (starije od 2 godine).

MultiHance se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta i kad su potrebne snimke iz kasne faze.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza MultiHance otopine za injekciju u odraslih bolesnika i djece iznosi 0,05 mmol/kg tjelesne težine (0,1 ml/kg 0,5 molarne otopine). Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

Ako je potrebno, injekcija se može ponoviti u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

##### Način primjene

MultiHance je potrebno uvući u špricu neposredno prije primjene i ne smije se razrjeđivati. Neupotrijebljeni lijek mora se baciti i ne smije se upotrijebiti za druge pretrage MR-om.

Važno je pravilno uvesti i.v. iglu ili kanilu u venu kako bi se smanjili potencijalni rizici od ekstraplacije MultiHancea u meko tkivo.

Lijek se treba primijeniti intravenski, ili kao bolus ili kao spora injekcija (10 ml/min), vidjeti tablicu za dobivanje prikaza nakon kontrasta.

Nakon injiciranja potrebno je ispiranje fiziološkom otopinom (0,9% otopinom natrijevog klorida).

#### Dobivanje prikaza nakon kontrasta:

Jetra	Dinamičko oslikavanje:	Neposredno nakon bolus injekcije.
	Odgodeno oslikavanje:	Između 40 i 120 minuta nakon injiciranja, ovisno o individualnim potrebama za prikazivanjem.

#### *Posebne populacije bolesnika*

##### Oštećenje funkcije bubrega

Primjenu MultiHancea treba izbjegavati kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i kod bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre, osim ako su dijagnostički podaci neophodni i nisu dostupni kada nema pojačanja signala kontrastom za oslikavanje MR-om (vidjeti dio 4.4.).

Ako se ne može izbjeći primjena MultiHancea, doza ne smije prekoračiti 0,05 mmol/kg tjelesne težine. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primjeni, primjena MultiHance otopine za injekcije se ne smije ponoviti osim ako je interval između injekcija barem 7 dana.

##### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre jer oštećenje funkcije jetre ima neznatan učinak na farmakokinetiku MultiHancea.

##### Stariji (u dobi od 65 godina i više)

Nije potrebno prilagođavati doze. Sa starijim bolesnicima treba biti pažljiv (vidjeti dio 4.4.).

##### Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Ne preporučuje se primjena MultiHancea u djece mlađe od 2 godine.

### **4.3. Kontraindikacije**

MultiHance je kontraindiciran u bolesnika:

- s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji u anamnezi imaju alergijske reakcije ili nuspojave na druge kelate gadolinija.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primjena dijagnostičkih kontrastnih sredstava, kao što je MultiHance, mora biti ograničena na bolnice ili klinike koje imaju osoblje za intenzivno liječenje hitnih stanja te gdje je odmah dostupna oprema za kardiopulmonalno oživljavanje.

Bolesnike se mora strogo nadzirati 15 minuta nakon injiciranja, jer se najveći broj teških reakcija javlja unutar tog vremena. Bolesnik mora ostati u bolnici jedan sat nakon injiciranja.

Prihvaćene uobičajene mjere sigurnosti za prikaz magnetskom rezonancijom, posebice što se tiče izbacivanja feromagnetskih predmeta, na primjer elektrostimulatora srca ili spojnice za aneurizme, također vrijede pri primjeni MultiHancea.

Savjetuje se oprez u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću.

U bolesnika koji boluju od epilepsije ili lezija mozga može biti povećana vjerojatnost konvulzija tijekom pregleda. Prilikom pregleda ovih bolesnika nužne su mjere opreza (npr. nadzor bolesnika) te moraju biti dostupni oprema i lijekovi potrebni za brzo liječenje mogućih konvulzija.

Nakon primjene MultiHance otopine za injekciju, gadolinij se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u tijelu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenju snimci mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke posljedice nisu poznate. Potrebno je procijeniti moguće dijagnostičke prednosti primjene MultiHance otopine za injekciju u bolesnika u kojih će biti potrebna ponovljena snimanja u odnosu na potencijal gadolinija da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

#### Reakcije preosjetljivosti

Kao i s ostalim kelatima gadolinija, uvijek se mora razmotriti mogućnost reakcije, uključujući ozbiljne, životno ugrožavajuće, ili anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije sa smrtnim ishodom, koje uključuju jedan ili više organskih sustava, uglavnom respiratorni, kardiovaskularni i/ili mukokutani sustav, osobito u bolesnika s anamnezom astme ili drugih alergijskih poremećaja.

Prije primjene MultiHancea, osigurajte dostupnost educiranog osoblja i lijekova za liječenje reakcija preosjetljivosti.

Neznatne količine benzilnog alkohola (< 0,2%) se mogu osloboditi iz dimeglumingadobenata tijekom skladištenja. Ipak, MultiHance se ne smije primjenjivati kod bolesnika u čijoj anamnezi postoji osjetljivost na benzilni alkohol.

Kao i s drugim gadolinijskim kelatima, kontrastom pojačana MR se ne smije provesti unutar 7 sati nakon MR pretrage pojačane MultiHanceom kako bi se omogućilo normalno oslobađanje MultiHancea iz tijela.

Treba biti oprezan tijekom intravenske primjene MultiHancea kako bi se izbjegla lokalna ekstrapazacija. Ako se dogodi ekstrapazacija, treba načiniti procjenu i po potrebi provesti liječenje ako se razvije lokalna reakcija (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

#### Oštećena funkcija bubrega

**Preporučuje se da se kod svih bolesnika prije primjene Multihancea napravi probir za bubrežnu disfunkciju pomoću laboratorijskih testova.**

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom nekih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bolesnici koji se podvrgavaju transplantaciji jetre su pod pojačanim rizikom jer je incidencija akutnog zatajenja bubrega visoka u ovoj skupini. Budući da postoji mogućnost da se NSF može javiti s Multihanceom mora ga se izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega te u bolesnika koji su u perioperativnom razdoblju transplantacije jetre, osim ako su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti s MR-om bez kontrastnog pojačanja.

Hemodijaliza može biti korisna u odstranjivanju MultiHancea iz tijela kratko nakon njegove primjene. Ne postoje dokazi koji bi podržali iniciranje hemodijalize za prevenciju ili liječenje NSF-a u bolesnika koji već nisu podvrgnuti hemodijalizi.

#### *Stariji bolesnici*

S obzirom da renalni klirens dimeglumingadobenata može biti smanjen u starijih osoba, posebno je važno napraviti probir za renalnu disfunkciju u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima nisu provedena tijekom kliničkog razvoja MultiHancea. Međutim, interakcije nisu zabilježene tijekom kliničkog razvojnog programa.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni dimeglumingadobenata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod ponovljenih visokih doza (vidjeti dio 5.3.). MultiHance se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva primjenu dimeglumingadobenata.

##### Dojenje

Kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij se izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (vidjeti dio 5.3.). Pri kliničkim dozama se ne očekuju učinci na dojenče zbog male količine izlučene u mlijeko i slabe apsorpcije iz crijeva. Liječnik i dojilja trebaju odlučiti o nastavku ili prekidu dojenja tijekom razdoblja od 24 sata nakon primjene MultiHancea.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MultiHance ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave su opažene tijekom kliničkih ispitivanja MultiHancea te tijekom postmarketinškog praćenja.

##### Odrasli ispitanici

Klasifikacije organskih sustava	Nuspojave			
	Klinička ispitivanja			Postmarketinško praćenje
	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznata učestalost**
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, Reakcija preosjetljivosti	Anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezija, Omaglica, Promjena osjeta okusa	Konvulzija, Sinkopa, Hipoestezija, Tremor, Parosmija	Gubitak svijesti
Poremećaji oka			Poremećaj vida	Konjunktivitis
Srčani poremećaji		Atrioventrikularni blok prvog stupnja, Tahikardija	Ishemija miokarda, Bradikardija	Srčani arest, Kounisov sindrom***, Cijanoza
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija, Hipotenzija, Crvenilo uz osjećaj vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Edem pluća, Dispneja, Laringospazam, Piskanje,	Zatajenje disanja, Laringealni edem, Hipoksija, Bronhospazam

			Rinitis, Kašalj	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Dijareja, Povraćanje, Suha usta	Hipersekrecija sline, Bol u abdomenu	Edem usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija, Osip, uključujući eritematozni osip, makularni i makulopapularni osip, Svrbež	Edem lica, Pojačano znojenje	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mialgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Proteinurija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Vrućica, Osjećaj vrućine, Reakcija na mjestu primjene injekcije uključujući bol na mjestu primjene injekcije, upalu, žarenje, toplinu, hladnoću, nelagodu, eritem, paresteziju i svrbež	Bol u prsištu, Astenija, Malaksalost, Zimica	Oticanje na mjestu primjene injekcije, Vezikule na mjestu primjene injekcije
Pretrage		Abnormalnosti elektrokardiograma* Povišen bilirubin u krvi, Povišenje serumskih transaminaza, gama-glutamil transferaze i kreatinina	Smanjenje albumina u krvi, Povišenje alkalne fosfataze, Povišeno željezo u krvi, Povišenje laktičke dehidrogenaze	

\*Abnormalnosti elektrokardiograma uključuju produljeni elektrokardiogramski QT, skraćeni elektrokardiogramski QT, inverziju elektrokardiogramskog T vala, produljenje elektrokardiogramskog PR-a, produljeni elektrokardiogramski QRS kompleks.

\*\* S obzirom da ove nuspojave nisu zapažene tijekom kliničkih ispitivanja koja su uključivala 5 712 ispitanika, najbolja procjena je da je njihova relativna pojavnost rijetka ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

\*\*\* Alergijski akutni koronarni sindrom

Laboratorijski nalazi su većinom uočeni u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre ili već postojećom metaboličkom bolesti.

Većina ovih događaja nije bila ozbiljna, bila je prolazna i spontano se povukla bez rezidualnih učinaka. Nije bilo dokaza bilo kakvih povezanosti s dobi, spolom ili primijenjenom dozom.

Kao i kod ostalih gadolinijskih kelata, bilo je prijava anafilaktičkih reakcija/anafilaktoidnih reakcija/reakcija preosjetljivosti. Ove reakcije se manifestiraju s različitim stupnjem težine sve do anafilaktičkog šoka i smrti, te uključuju jedan ili više organskih sustava, većinom respiratorni, kardiovaskularni i/ili sustav kože i sluznica.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 03 - 02 - 2023 O D O B R E N O</p>
---

U bolesnika s anamnezom konvulzija, tumora na mozgu ili metastaza, ili drugih cerebralnih poremećaja, zabilježene su konvulzije nakon primjene MultiHancea (vidjeti dio 4.4.)

Zabilježene su reakcije na mjestu primjene injekcije zbog ekstravazacije kontrastnog sredstva koje dovode do lokalne boli ili osjećaja žarenja, oticanja i pojave mjehurića te, u rijetkim slučajevima u kojima je lokalizirano oticanje bilo teško, nekroze. Lokalizirani tromboflebitis je također rijetko zabilježen (vidjeti dio 4.4.)

Zabilježeni su izolirani slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF-a) pri primjeni MultiHancea u bolesnika u kojih su istodobno primijenjena druga kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Klasifikacije organskih sustava	Nuspojave	
	Klinička ispitivanja	
	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica
Poremećaji oka		Bol u oku, Edem kapka
Krvožilni poremećaji		Crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, Pojačano znojenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol u prsištu, Bol na mjestu primjene injekcije, Vrućica

Nuspojave prikazane u tablici iznad, a koje su prijavljene među pedijatrijskom populacijom liječenom MultiHanceom tijekom kliničkih ispitivanja, su bile ne-ozbiljne. Nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja ukazuju na to da je sigurnosni profil MultiHancea sličan kod djece i u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

### **4.9. Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja. Stoga, znakovi i simptomi predoziranja nisu okarakterizirani. U zdravih dobrovoljaca su primijenjene doze do 0,4 mmol/kg, bez ozbiljnih štetnih događaja. Međutim, doze koje premašuju specifično odobreno doziranje se ne preporučuju. U slučaju predoziranja, bolesnika se mora pažljivo nadzirati i liječiti simptomatski.

MultiHance se može ukloniti hemodijalizom. Međutim, nema dokaza da je hemodijaliza prikladna za prevenciju nefrogene sistemske fibroze (NSF).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kontrastna sredstva; paramagnetska kontrastna sredstva, ATK oznaka V08CA08

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Kelat gadolinija, dimeglumingadobenat, skraćuje longitudinalno (T1), i transverzalno (T2) vrijeme relaksacije protona vode u tkivu.

Relaksacije dimeglumingadobenata u vodenoj otopini iznose  $r_1 = 4,39$  i  $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  pri 20 MHz. Dimeglumingadobenat nailazi na snažno povećanje relaksacije od vodene otopine do otopina koje sadrže proteine seruma, vrijednosti  $r_1$  i  $r_2$  u ljudskoj plazmi bile su 9,7, odnosno, 12,5.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kod prikaza jetre MultiHance može otkriti lezije koje nisu vidljive pretragom oslikavanja MR-om bez prethodnog pojačanja kontrastom, u bolesnika kod kojih je potvrđena ili postoji sumnja postojanja hepatocelularnog raka ili metastatske bolesti. Priroda lezija, vizualizirana nakon pojačanja kontrasta MultiHanceom, nije utvrđena patološko-anatomskom pretragom. Osim toga, tamo gdje je procijenjen učinak na zbrinjavanje bolesnika, vizualizacija lezija nakon pojačanja kontrastom nije uvijek bila povezana s promjenom u zbrinjavanju bolesnika.

Kod prikaza jetre, MultiHance osigurava jako i trajno pojačanje intenziteta signala normalnog parenhima na T1-mjerenom prikazu. Pojačan intenzitet signala traje na visokoj razini najmanje dva sata nakon primijenjenih doza ili 0,05 ili 0,10 mmol/kg. Kontrast između fokalnih lezija jetre i normalnog parenhima je uočen gotovo odmah nakon bolus injekcije (do 2-3 minute) na T1-mjerenom dinamičkom oslikavanju. Kontrast ima tendenciju smanjenja u kasnijim vremenskim točkama zbog nespecifičnog pojačanja lezije. Međutim, progresivno ispiranje MultiHancea iz lezija i perzistentno pojačanje intenziteta signala normalnog parenhima se smatra da rezultira pojačanom detekcijom lezije i nižim pragom detekcije mjesta lezije između 40 i 120 minuta nakon primjene MultiHancea.

Podaci iz pivotalnih kliničkih ispitivanja II. faze i III. faze u bolesnika s rakom jetre upućuju na to da je u usporedbi s drugim referentnim modalitetima prikazivanja (kao što su intraoperativni ultrazvuk, kompjutorizirana tomografska angio-portografija, kompjutorizirana tomografska arterio-portografija (CTAP) ili kompjutorizirana tomografija nakon intraarterijskog injiciranja jodiranog ulja), s MultiHance pojačanim MR prikazima prosječna osjetljivost iznosila 95%, dok je prosječna specifičnost iznosila 80% za detekciju raka jetre ili metastaza u bolesnika u kojih postoji velika sumnja na postojanje ovih stanja.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Modeliranje farmakokinetike u ljudi je dobro opisano korištenjem bieksponecijalnog modela raspada. Prividno poluvrijeme distribucije i eliminacije je u rasponu od 0,085 do 0,117 h, odnosno, od 1,17 do 1,68 h. Prividni ukupni volumen distribucije u rasponu od 0,170 do 0,248 l/kg tjelesne težine, upućuje na to da se tvar distribuira u plazmi i izvanstaničnom prostoru.

Ion gadobenata se brzo uklanja iz plazme te se uglavnom eliminira putem urina i u manjoj mjeri putem žuči.

Ukupni klirens plazme, u rasponu od 0,098 do 0,133 l/h/kg tjelesne težine, te renalni klirens, u rasponu od 0,082 do 0,104 l/h/kg tjelesne težine, upućuju na to da se spoj pretežno eliminira glomerularnom filtracijom. Vrijednosti koncentracije u plazmi i površine ispod krivulje (AUC) pokazuju statistički značajnu linearnu ovisnost o primijenjenoj dozi. Ion gadobenata se izlučuje nepromijenjen u urin u količinama koje odgovaraju 78%-94% injicirane doze unutar 24 sata. Između 2% i 4% doze se nalazi u fecesu.

Međutim, oštećenje krvno-moždane barijere ili abnormalna vaskularnost omogućava penetraciju iona gadobenata u leziju.

Analiza populacijske farmakokinetike je provedena na sistemskim podacima koncentracija-vrijeme lijeka kod 80 ispitanika (40 odraslih zdravih dobrovoljaca i 40 pedijatrijskih bolesnika) u dobi od 2 do 47 godina, nakon intravenske primjene dimeglumingadobenata. Kinetika gadolinija od starije pa sve do

dobi od 2 godine može se opisati s modelom s dva odjeljka sa standardnim alometrijskim koeficijentima i kovarijantnim učinkom klirensa kreatinina (odražavajući brzinu glomerularne filtracije) na klirens gadolinija. Vrijednosti farmakokinetičkih parametara (u odnosu na tjelesnu težinu u odraslih osoba) bile su konzistentne s prethodno prijavljenim vrijednostima za MultiHance i konzistentne s fiziologijom za koju se pretpostavlja da je osnova distribucije i eliminacije MultiHancea: distribucija u izvanstaničnu tekućinu (približno 15 l u odraslih osoba ili 0,21 l/kg) i eliminacija glomerularnom filtracijom (približno 130 ml plazme po minuti u odraslih osoba ili 7,8 l/h i 0,11 l/h/kg). U mlađih osoba se klirens i volumen distribucije progresivno smanjio zbog manje tjelesne veličine. Ovaj učinak se velikim dijelom može objasniti normaliziranjem farmakokinetičkih parametara za tjelesnu težinu. Na temelju ovih analiza, doziranje MultiHancea temeljem težine u pedijatrijskih bolesnika daje sistemsku izloženost (AUC) i maksimalnu koncentraciju ( $C_{max}$ ) slične onima prijavljenima u odraslih osoba te potvrđuje da nije nužna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u predloženom dobnom rasponu (2 godine i stariji).

Gadobenatna kiselina je linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo. Ispitivanja su pokazala da se nakon izlaganja gadolinijskom kontrastnom sredstvu, gadolinij zadržava u tijelu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, to može uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenim snimkama mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje intenziteta signala i neklinički podaci pokazuju da se gadolinij oslobađa iz linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Doista, u pretkliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri ekspozicijama dozama koje se smatraju znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Eksperimenti na životinjama su pokazali slabu lokalnu toleranciju na MultiHance, posebice kod slučajne paravenozne primjene gdje su uočene teške lokalne reakcije kao što su nekroza i eshara.

Nije istraživana lokalna tolerancija kod slučajne intraarterijske primjene, tako da je posebno važno ispravno uvesti i.v. iglu ili kanilu u venu (vidjeti dio 4.2.).

#### Trudnoća i dojenje

U ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni neželjeni učinci na embrionalni ili fetalni razvoj tijekom dnevne intravenske primjene dimeglumingadobenata u štakora. Također, nisu zabilježeni štetni učinci na fizički razvoj i razvoj ponašanja u potomaka štakora. Međutim, zabilježeni su izolirani slučajevi koštanih varijacija i dva slučaja visceralnih malformacija nakon ponovljenih dnevnih doza u kunića.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine



S mikrobiološkoga stajališta, lijek se mora iskoristiti neposredno nakon uvlačenja u špricu.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml, 15 ml i 20 ml bistre vodene otopine u bezbojnim staklenim bočicama (staklo tipa I) s elastomernim zatvaračima i zaštitnim aluminijskim prstenom s polipropilenskom kapicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

MultiHance se mora uvući u špricu neposredno prije primjene i ne smije se razrjeđivati.

Prije primjene lijek se mora pregledati kako bi se osiguralo da su spremnik i zatvarač neoštećeni, da otopina nije promijenila boju i da ne sadrži strane čestice.

Kad se MultiHance koristi uz pomoć sustava za injiciranje, cjevčice koje su povezane s bolesnikom i svi relevantni dijelovi za jednokratnu upotrebu moraju se ukloniti nakon svake pretrage bolesnika. Isto tako se moraju slijediti sve dodatne upute odgovarajućeg proizvođača opreme.

Naljepnica (za praćenje) s bočica se mora nalijepiti na bolesnikov karton kako bi se osiguralo točno bilježenje upotrijebljenog kontrastnog sredstva koje sadrži gadolinij. Također se mora zabilježiti i doza koja je primijenjena. Ako se upotrebljavaju elektronski zdravstveni kartoni, u bolesnikov karton se mora unijeti ime lijeka, broj serije i doza.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-872900882

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09. siječanj 2012./ 30. siječnja 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. veljače 2023.