

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 çözeltilde, 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®, tanısal manyetik rezonans görüntülenmesinde (MRI) kullanılan paramanyetik bir kontrast ajandır. Aşağıdaki endikasyonlarda kullanılır:

- Primer karaciğer kanseri (örneğin; hepatosellüler kanser) veya metastatik hastalığı olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda fokal karaciğer lezyonlarının belirlenmesi için karaciğerin MRI'nda,
- Beyin ve omuriliğin MRI'nda kontrastsız MRI ile elde edilen bilgiye ek tanısal bilgi sağladığı ve lezyon tespitini artırdığı durumlarda,
- Abdominal veya periferik arterlerinde vasküler hastalık olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda klinik yönden önemli steno-okluzif vasküler hastalığın tespit edilmesi için tanısal doğruluğu artırmak amacıyla kontrastlı MR-anjiyografi (MRA)'de,
- Daha önceki mamografi veya ultrasonografi sonuçlarına göre meme kanseri olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda malign lezyonların tespiti amacıyla meme MRI'nda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Karaciğerin MRI'nda: MULTIHANCE® injeksiyonun yetişkin hastalarda önerilen dozu, 0,05 mmol/kg vücut ağırlığı'dır. Bu, 0,5 M solüsyonun 0,1 ml/kg'ına karşılık gelir.

Beyin ve omuriliğin MRI'nda: MULTIHANCE® injeksiyonun yetişkin ve 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda önerilen dozu, 0,1 mmol/kg vücut ağırlığı'dır. Bu, 0,5 M solüsyonun 0,2 ml/kg'ına karşılık gelir.

MRA: MULTIHANCE® injeksiyonun yetişkin hastalarda önerilen dozu, 0,1 mmol/kg vücut ağırlığı'dır. Bu, 0,5 M solüsyonun 0,2 ml/kg'ına karşılık gelir.

Memenin MRI'nda: MULTIHANCE®'ın yetişkin hastalarda önerilen dozu 0,1 mmol/kg vücut ağırlığı'dır. Bu, 0,5 M solüsyonun 0,2 ml/kg'ına karşılık gelir.

Uygulama şekli: MULTIHANCE® , kullanımdan hemen önce şırıngaya çekilmeli ve seyreltilmemelidir. Ürünün kullanılmayan kısmı atılmalı ve başka MRI incelemeleri için kullanılmamalıdır.

MULTIHANCE®'ın damar dışındaki yumuşak dokuya kaçma riskini azaltmak için intravenöz iğne veya kanülün ven içine doğru bir şekilde sokulmasının sağlanması önemlidir.

İlaç ya bolus ya da yavaş injeksiyon şeklinde (10 ml/dakika) intravenöz yolla verilmelidir. “Kontrast sonrasında görüntülemenin elde edilmesi” tablosuna bakınız.

İnjesiyonu takiben 9 mg/ml (%0,9)'lik injeksiyonluk sodyum klorür verilmelidir.

Kontrast sonrasında görüntülemenin elde edilmesi:

Karaciğer	Dinamik görüntüleme: Bolus injeksiyonu takiben derhal.
	Gecikmiş görüntüleme: Bireysel görüntüleme gereksinimlerine bağlı olarak injeksiyonu takiben 40 ila 120 dakika arasında.
Beyin ve Omurilik	Uygulamadan sonra en fazla 60 dakikaya kadar.
MRA	Test bolusu veya otomatik bolus tespit tekniği esasına göre hesaplanan tarama gecikmesi dikkate alınarak uygulamadan hemen sonra. Bolusun zamanlaması için otomatik kontrast tespit pulse sekansı kullanılmıyor ise uygun tarama gecikmesini hesaplamak için ilacın ≤ 2 ml'lik miktarı ile bir test bolus injeksiyonu uygulanmalıdır.
Meme	Bolus injeksiyonu takiben derhal T1-ağırlıklı dinamik çekim ve sonrasında 2., 4., 6. ve 8. dakikalarda tekrar edilecek şekilde.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu [glomerüler filtrasyon oranı (GFR) < 30 ml/dakika/1,73 m²] olan hastalarda ve perioperatif karaciğer transplantasyon döneminde olan hastalarda, tanısal bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız MRI ile elde edilemediği haller dışında, MULTIHANCE® kullanımından kaçınılmalıdır (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız). Eğer MULTIHANCE® kullanımından kaçınılamıyorsa, beyin ve omurilik MR'ında, MR-anjiyografide veya meme MRI'ında kullanıldığında doz 0,1 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır; karaciğer MR'ında kullanıldığında ise 0,05 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Bir inceleme sırasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlayan uygulamalar konusundaki bilgi eksikliği nedeniyle, enjesiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça, MULTIHANCE® enjesiyonları tekrarlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinde kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Doz ayarlaması gerekli değildir.

2 yaşın altındaki çocuklarda beyin ve omuriliğin MRI'ında önerilmemektedir.

18 yaşın altındaki çocuklarda karaciğer MRI, meme MRI ve MRA'da önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü): Doz ayarlaması gerekli değildir. Yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

MULTIHANCE[®], diğer gadolinyum şelatlarına karşı allerjik veya advers reaksiyon hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- MULTIHANCE[®] gibi tanısal kontrast maddeler, yalnızca kardiopulmoner canlandırma ekipmanının hazır olduğu ve acil yoğun bakım konusunda uzmanlaşmış personeli bulunan hastane veya kliniklerde uygulanmalıdır.
- Hastalar, injeksiyonu takiben 15 dakika süreyle yakın gözetim altında bulundurulmalıdır; çünkü şiddetli reaksiyonların çoğunluğu bu süreçte ortaya çıkar. Hasta, injeksiyon 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, MULTIHANCE[®] 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.
- 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[®]’lı MRI görüntülemesinden sonraki 7 saat içinde kontrastlı MRI gerçekleştirilmemelidir.
- MULTIHANCE[®]’ın damar dışına kaçması injeksiyon bölgesi reaksiyonlarına neden olabilir (“4.8. İstenmeyen etkiler” bölümüne bakınız). 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 MRI 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.
- Paramanyetik kontrast ajanların kullanımı kontrastsız MRG'de izlenen lezyonların görüntülenmesini güçleştirebilir. Bu, paramanyetik kontrast ajanların ya da görüntüleme parametrelerinin etkileri nedeniyle olabilir. Bu nedenle MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

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 ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**") bölümüne bakınız).

MULTIHANCE®, kadının klinik durumu gadobenat dimeglumin kullanımını gerektirmedikçe gebelik dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gadolinium içeren kontrast ajanlar anne sütüne çok az miktarda geçmektedir ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**") bölümüne bakınız). Klinik dozlarda, süte az miktarda geçmesi ve barsaktan zayıf emilimi sayesinde bebek üzerinde herhangi bir etki oluşturmaması 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 ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**") bölümüne bakınız).

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	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyon ve enfestasyon		Nazofarenjit	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Parestezi, baş dönmesi, senkop, parozmi	Hiperestezi, tremor, intrakranial hipertansiyon, hemipleji, konvülsiyon
Göz hastalıkları			Konjunktivit
Kulak ve labirent hastalıkları			Tinnitus
Kalp hastalıkları		Taşikardi, atriyal fibrilasyon, birinci derece atriyoventriküler blok, ventriküler ekstrasistol, sinüs bradikardisi	Aritmi, myokard iskemisi, PR intervalinde uzama
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon, hipotansiyon	
Respiratuvar, torasik ve mediastinal hastalıklar		Rinit	Dispne, laringospazm, hırıltı, pulmoner konjesyon, pulmoner ödem
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Ağız kuruluğu, tat bozukluğu, diyare, kusma, dispepsi, salya oluşumu, karın ağrısı	Konstipasyon, fekal inkontinans, nekrotizan pankreatit
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Pruritus, döküntü, yüz ödemi, ürtiker, terleme	
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı, myalji	

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Üriner inkontinans, şiddetli idrar yapma hissi
Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki reaksiyonlar	İnjesiyon bölgesi reaksiyonu, sıcaklık hissi	Asteni, ateş, üşüme, göğüs ağrısı, ağrı, injeksiyon bölgesinde ağrı, injeksiyon bölgesinde ilacın damar dışına kaçması	İnjesiyon bölgesinde inflamasyon
Tetkikler		Anormal laboratuvar testleri, anormal EKG, QT uzaması	

MULTIHANCE® uygulamasından sonra hastaların %0,4 veya daha azında hipokrom anemi, lökositoz, lökopeni, bazofili, hipoproteinemi, hipokalsemi, hiperkalemi, hiperglisemi veya hipoglisemi, albuminüri, glikozüri, hematüri, hiperlipidemi, hiperbilirübinemi, serum demir artışı, serum aminotrasferazları, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz ve serum kreatininde artış gibi yukarıda bahsedilen laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular en çok daha önceden mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu veya metabolik hastalık delili olan hastalarda görülmüştür.

Bu olayların çoğunluğu ciddi olmayan, geçici, artık etkiler bırakmaksızın kendiliğinden geçen karakterde idi. Yaş, cinsiyet veya verilen doz ile herhangi bir ilişki delili bulunmuyordu.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Klinik çalışmalara katılan pediyatrik hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar arasında kusma (%1,4), ateş (%0,9) ve hiperhidroz (%0,9) bulunmaktadır. Advers reaksiyonların sıklığı ve niteliği yetişkinlerdeki ile benzerdi.

Pazarda kullanımında, advers reaksiyonlar hastaların %0,1'inden daha azında bildirilmiştir.

En yaygın olarak bildirilenler şunlardır: bulantı, kusma, anjiyoödem, larinks spazmı ve döküntü dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve bulguları. Anafilaktoid reaksiyonlar ve anafilaktik şok dahil daha şiddetli reaksiyonlar fatal sonuçlara sahip olabilir.

Kontrast maddenin damar dışına kaçmasına bağlı olarak bölgesel ağrı veya yanma duyularına, şişmeye ve blister oluşumuna yol açan injeksiyon bölgesi reaksiyonları ve bölgesel şişmenin ciddi olduğu nadir vakalarda nekroz bildirilmiştir.

Ayrıca, nadiren lokalize tromboflebit bildirilmiştir.

Diğer gadolinyum içeren kontrast ajanların da kullanıldığı hastalarda MULTIHANCE® ile izole nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) vakaları bildirilmiştir ("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.)

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:

Gadolinym 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 MRI 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 injeksiyondan (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[®]'in 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 injeksiyonundan sonra bilgisayarlı tomografi), yüksek oranda karaciğer kanseri veya metastazdan şüphe edilen hastalarda bu durumların belirlenmesinde MULTIHANCE[®] ile MRI incelemesinde, sensitivite, ortalama %95; spesifisite, ortalama %80 olarak bulunmuştur.

Beyin ve omuriliğin MRI'nda, MULTIHANCE[®], kan-beyin bariyeri bulunmayan normal dokuların, ekstra aksiyal tümörlerin ve içinde kan-beyin bariyerinin hasar gördüğü bölgelerin görüntüsünü artırır. Bu endikasyonla ilgili olarak yetişkinlerde gerçekleştirilen, paralel grup karşılaştırmaları şeklinde tasarlanan Faz III pivot klinik çalışmalarda, bağımsız okuyucular

tarafından MULTIHANCE® ile görüntülerin %32-69'unda; kıyaslandığı aktif ilaç ile görüntülerin %35-69'unda tanısal bilgi düzeyinin iyileştiği bildirilmiştir.

Bilinen ya da şüphelenilen beyin veya omurilik hastalığı olup santral sinir sisteminin (SSS) MRI görüntülemesi yapılan hastalarda MULTIHANCE®'ın 0,1 mmol/kg-vücut ağırlığı dozu ile iki aktif ilacın (gadopentetate dimeglumine veya gadodiamide) 0,1 mmol/kg-vücut ağırlığı dozlarının bireysel bazda çapraz bir şekilde karşılaştırıldığı iki çalışmada; MULTIHANCE®, lezyon sinyal yoğunluğunda, kontrast-gürültü oranında ve lezyon-beyin oranında anlamlı olarak daha yüksek bir artış ($p<0,001$) sağlamış ve aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi 1,5 Tesla tarayıcılar ile elde edilen görüntülerde SSS lezyonlarında anlamlı olarak daha iyi ($p<0,001$) bir görüntüleme oluşturmuştur.

SSS Lezyonları Sonlanma Noktalarının Görüntülemesi	MULTIHANCE® ile gadopentetate dimeglumine kıyasla sağlanan iyileşme (Çalışma MH-109) (n=151)	p-değeri	MULTIHANCE® ile gadodiamide kıyasla sağlanan iyileşme (Çalışma MH-130) (n=113)	p-değeri
SSS Hastalığının Derecesinin Tanımı	%25 ila %30	<0,001	%24 ila %25	<0,001
Lezyon İçindeki Morfolojinin Görüntülemesi	%29 ila %34	<0,001	%28 ila %32	<0,001
İntra- ve Ekstra-aksiyel Lezyon Sınırlarının Ayırt Edilmesi	%37 ila %44	<0,001	%35 ila %44	<0,001
Lezyon Kontrastında Artış	%50 ila %66	<0,001	%58 ila %67	<0,001
Genel Tanısal Tercih	%50 ila %68	<0,001	%56 ila %68	<0,001

MH-109 ve MH-130 çalışmalarında, SSS lezyonlarının gadodiamide veya gadopentetate dimeglumine kıyasla MULTIHANCE® ile daha iyi görüntülenmesinin tanısal düşünme ve hastanın tedavisi üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

MRA'da, MULTIHANCE® kan T1 kısalmasının bir sonucu olarak kanın sinyal/gürültü oranını artırmak suretiyle görüntü kalitesini iyileştirir; tarama süresini kısaltarak hareket artefaktlarını azaltır ve akım artefaktlarını ortadan kaldırır. Supra-aortik bölgeden pedal sirkülasyona kadar uzanan arterlerin MRA'sı ile ilgili Faz III klinik çalışmalarda, bağımsız okuyucular klinik yönden önemli steno-okluzif hastalık (yani; vasküler bölgeye bağlı olarak %51 veya %60'tan büyük stenoz) tespitinde konvansiyonel anjiyografik bulgulara dayanarak time of flight (TOF) MRA'sı ile karşılaştırıldığında MULTIHANCE® ile %8 ile %28 arasında değişen oranlarda bir tanısal doğruluk iyileşmesi bildirmişlerdir.

Kadın meme MRI'nda, MULTIHANCE®, neoplastik meme dokuları ile komşu normal dokular arasındaki kontrastı artırır, dolayısıyla meme tümörlerini daha bariz hale getirir.

Pivotal Faz III çalışma, önceki ultrason veya mamografiye göre şüpheli veya bilinen meme kanseri olan hastaların MRI'nda, 0.1 mmol/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanan MULTIHANCE® ile 0.1 mmol/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanan aktif, yerleşmiş bir karşılaştırma ajanının (gadopentat dimeglumin) bireysel bazda çapraz karşılaştırması olarak tasarlanmıştır. Görüntüler, çalışma merkezleri ile herhangi bir bağlantısı olmayan üç bağımsız (kör) uzman tarafından, çalışma merkezleri dışında yorumlanmıştır.

Benign ve malign lezyonları saptama duyarlılığı, MULTIHANCE® için %91,7-%94,4 arasında iken ve karşılaştırma ajanı için %79,9-%83,3 arasında değişmiştir (tüm yorumlayıcılar için $p < 0,0003$).

Benign ve malign lezyonların saptanmasındaki özgünlük sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve MULTIHANCE® için %59,7-%66,7 arasında ve karşılaştırma ajanı için %30,6-%58,3 arasında değişmiştir (tüm yorumlayıcılar için $p < 0,157$).

Bölge düzeyi analizinde, hem duyarlılık hem özgünlük açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

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.

Gadobenat iyonu, sağlam kan-beyin bariyerini geçemez ve bu sebeple, normal beyinde veya normal kan-beyin bariyerine sahip lezyonlarda birikmez. Bununla beraber, 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), MULTIHANCE® için daha önce bildirilen değerler ile uyumlu olmuştur ve MULTIHANCE® 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, pediatrik hastalarda MULTIHANCE® 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) pediatrik popülasyon için herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğini doğrulamaktadır.

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 gözlenebilir.

Kaza sonucu intraarteryel uygulamanın lokal toleransı araştırılmamıştır. Bu nedenle, i.v. iğne veya kanülün ven içine doğru şekilde sokulmasının sağlanması önemlidir ("**4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**" bölümüne bakınız.)

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

01.04.2016