



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MultiHance® XL, 0,5 M, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:
334 mg (0,5 M) Gadobensäure als Dimegluminsalz.
[529 mg Gadobenat-Dimeglumin = 334 mg Gadobensäure + 195 mg Meglumin]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung in Durchstechflaschen aus Klarglas.
Osmolalität bei 37 °C: 1,97 osmol/kg H₂O
Viskosität bei 37 °C: 5,3 mPa·s

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

MultiHance XL ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die diagnostische Magnetresonanztomographie (MRT) in folgenden Indikationsgebieten:

- MRT der Leber zur Erkennung fokaler Leberläsionen bei Patienten mit Verdacht auf oder gesicherten primären Lebertumoren (z. B. 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
- Kontrastverstärkte MR-Angiographie zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion klinisch signifikant stenosierter Gefäße oder von Gefäßverschlüssen bei Patienten mit Verdacht auf oder mit bekannter Erkrankung der abdominellen oder peripheren Arterien.
- MRT der Brust zur Erkennung maligner Läsionen bei Patienten, bei denen aufgrund einer vorangegangenen Mammographie oder Ultraschalluntersuchung Brustkrebs diagnostiziert wurde oder vermutet wird.

MultiHance XL wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

MRT der Leber: Die empfohlene Dosis für eine MultiHance XL-Injektion beträgt für Erwachsene 0,05 mmol/kg Körpergewicht. Dies entspricht 0,1 ml/kg der 0,5 M Lösung.

MRT des Gehirns und der Wirbelsäule: Die empfohlene Dosis für eine MultiHance XL-Injektion beträgt für Erwachsene 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Dies entspricht 0,2 ml/kg der 0,5 M Lösung.

MR-Angiographie (MRA): Die empfohlene Dosis für eine MultiHance XL-Injektion beim Erwachsenen beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Dies entspricht 0,2 ml/kg der 0,5 M Lösung.

Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels:

Leber	Dynamische Bildgebung:	Unmittelbar nach Bolusinjektion.
	Verzögerte Bildgebung	Zwischen 40 und 120 Minuten nach Injektion, abhängig von der jeweiligen Anforderung an die Bildgebung
Gehirn und Wirbelsäule	Bis zu 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe.	
MRA	Unmittelbar nach Kontrastmittelgabe, mit einer Verzögerung, die auf der Basis eines Testbolus oder einer automatischen Boluserkennung ermittelt wurde. Falls keine Sequenz mit automatischer Boluserkennung verwendet wird, sollte ein Testbolus < 2 ml verwendet werden, um die angemessene Zeit bis zum Start der Bildakquisition zu berechnen.	
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.	

MRT der Brust: Die empfohlene Dosis von MultiHance XL bei erwachsenen Patienten beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,2 ml/kg der 0,5 M Lösung.

Art der Anwendung

MultiHance XL soll erst unmittelbar vor der Verwendung in die Spritze aufgezogen und nicht verdünnt werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen und darf nicht für weitere MRT-Untersuchungen verwendet werden.

Um das mögliche Risiko eines Paravasats von MultiHance XL zu minimieren, muss sichergestellt werden, dass die Injektionsnadel oder Kanüle korrekt in die Vene eingeführt wurde.

Das Produkt sollte intravenös entweder als Bolus oder als langsame Injektion (10 ml/min) verabreicht werden, siehe Tabelle Bildgebung nach Gabe des Kontrastmittels.

Nach der Injektion ist mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung nachzuspielen.

Siehe obenstehende Tabelle

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von MultiHance XL sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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 XL nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis bei einer MRT des Gehirns und der Wirbelsäule oder einer MRA 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 XL 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

Bei Patienten unter 18 Jahren sind die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von MultiHance XL nicht untersucht worden, da bei Kindern und Jugendlichen normalerweise geringere Kontrastmittelmengen angewendet werden. Deshalb wird die Anwendung von MultiHance XL für diese Patientengruppe nicht empfohlen. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf die kleineren Packungsgrößen (MultiHance 0,5 M Injektionslösung bzw. MultiHance 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritze) ausgewichen werden.

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 beobachtet werden, weil die meisten schweren Reaktionen innerhalb dieses Zeitraums auftreten. Der Patient sollte für eine Stunde nach der Injektion

tion in der medizinischen Einrichtung verbleiben.

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomographie, insbesondere der Ausschluss von ferromagnetischen Materialien wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Aneurysmaclips, gelten auch für die Verwendung von MultiHance XL.

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.

Bei einer gemeinsamen magnetresonanztomographischen Untersuchung verschiedener Organe darf die Gesamtdosierung von MultiHance XL 0,3 mmol/kg Körpergewicht nicht überschreiten. 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 XL 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 m²) 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 XL 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 XL kann nützlich sein, um MultiHance XL 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 Patienten

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft/Fertilität

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 XL darf nicht während der Schwangerschaft verwendet 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 XL 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 XL 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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 und ohne bleibende Beeinträchtigungen zurück. Es gab keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder verabreichter 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

Systemorgan-klasse	Unerwünschte Arzneimittelreaktionen	
	Klinische Studien	
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Augenerkrankungen		Augenschmerzen, Augenlidödem
Gefäß-erkrankungen		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



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, Überempfindlichkeits- reaktion	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, Hypoästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung	Krampfanfall, Ohnmacht, Tremor, Parosmie	Bewusstlosigkeit
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Konjunktivitis
Herzerkrankungen		AV-Block ersten Grades, Tachykardie	Myokardischämie, Bradykardie	Herzstillstand, Zyanose
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Laryngospas- mus, Stenoseatmung, Rhinitis, Husten	Lungenversagen, Larynxödem, Hypoxie, Bronchospasmus, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen	Hypersalivation, Mundtrockenheit, Stuhlinkontinenz,	Mundödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Hautausschlag einschließlich erythema- töser Ausschlag, maku- löser, makulo-papulöser und papulöser Aus- schlag, Pruritus, ver- mehrte 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 Injek- tionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injek- tionsstelle, Entzündun- gen, Brennen, Wärmege- fühl, Kältegefühl, Druck- gefühl, Erythem, Taub- heitsgefühl und Juckreiz	Schmerzen in der Brust, Fieber, Hitzegefühl	Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost	Schwellung an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Anormale EKG-Ergebnisse*, Serumbilirubinspiegel erhöht, Serumeisenspiegel erhöht, Anstieg der Serumtransaminasen, Gamma-Glutamyltrans- ferase, Laktatdehydroge- nase 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

teten 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 das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Daher sind Anzeichen und Symptome einer Überdosierung 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.

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln.

MultiHance XL 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 Gadoliniumchelate Gadobenat-Dimeglumin verkürzt die longitudinale (T1) und die transversale (T2) Relaxationszeit von Protonen des Gewebewassers.

Die Relaxivitätswerte von Gadobenat-Dimeglumin in wässriger Lösung sind $r_1 = 4,39 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ und $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei 20 MHz.

Die Relaxationswerte von Gadobenat-Dimeglumin steigen beim Übergang von der wässrigen Lösung zu Lösungen mit Serumproteinen stark an. Im menschlichen Plasma betrugen die Werte r_1 und r_2 9,7 bzw. $12,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$.

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 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 einer unspezifischen Anreicherung des Leberparenchyms ab. 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 und III bei Patienten mit

Leberkarzinom zeigen, dass im Vergleich zu anderen bildgebenden Referenzverfahren (z. B. intraoperative Ultraschalldiagnostik, computertomographische Arterioportographie [CTAP] oder Computertomographie 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, extraaxialen Tumoren 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 (Gadopenetetat-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.

Siehe untenstehende Tabelle

In den Studien MH-109 und MH-130 wurden die Auswirkungen der besseren Visualisierung von ZNS-Läsionen mit MultiHance

im Vergleich zu Gadodiamid oder Gadopenetetat-Dimeglumin auf die diagnostische Bewertung und die Behandlung der Patienten nicht untersucht.

In der MRA führt MultiHance zu einer Verbesserung der Bildqualität durch Erhöhung des Blutsignal-zu-Rausch-Verhältnisses auf Grund der T1-Zeit-Verkürzung des Blutes. Es kommt zu einer Verminderung von Bewegungsartefakten durch die verkürzte Untersuchungszeit und es treten keine Flussartefakte auf. In klinischen Phase III MR-Angiographiestudien, die Gefäßterritorien von supraaortal bis hin zu den Fußgefäßen umfasste, wurde in der Off-site-Auswertung nach MultiHance eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von 8 %–28 % im Nachweis von klinisch relevanten steno-okklusiver Erkrankungen (z. B. Stenosegrad $> 51\%$ oder $> 60\%$, abhängig vom Gefäßterritorium) im Vergleich zur Time-of-Flight-Angiographie (TOF) gezeigt, basierend auf Ergebnissen der konventionellen Angiographie.

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 (Gadopenetetat-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

Qualitative Parameter zur Visualisierung der ZNS-Läsionen	Verbesserung mit MultiHance gegenüber Gadopenetetat-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 extraaxialer 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 %	$< 0,001$



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. zwischen 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.

Das Gadobenat-Ion wird schnell aus dem Plasma eliminiert und hauptsächlich im Urin und in geringerem Umfang biliär ausgeschieden. Die Werte für die Gesamt-Plasma-Clearance im Bereich von 0,098 bis 0,133 l/h/kg Körpergewicht und für die renale Clearance im Bereich von 0,082 bis 0,104 l/h/kg Körpergewicht weisen darauf hin, dass die Substanz vorwiegend durch glomeruläre 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 Mengen, die 78–94 % der injizierten Dosis entsprechen, unverändert im Urin ausgeschieden. Zwischen 2 % und 4 % der Dosis werden in den Fäzes gefunden.

Ist die Blut-Hirn-Schranke defekt oder liegt eine Gefäßfehlbildung vor, kann das Gadobenat-Ion in die Läsion eindringen.

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 intraarteriellen Applikation wurde nicht untersucht. Es ist deshalb sehr wichtig, den korrekten Sitz der Injektionsnadel oder -kanüle in der Vene sicherzustellen (siehe 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 unerwünschten Wirkungen auf die körperliche und verhaltensbezogene Entwicklung der Nachkommenschaft 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 MultiHance sofort nach dem Aufziehen in die Spritze angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Elastomerstopfen, Aluminium-Bördelverschluss und Polypropylen-Kappe. Packungen mit 50 ml und 100 ml.

Die oben gelisteten Packungen sind auch als Klinikpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MultiHance XL soll erst unmittelbar vor der Verwendung in die Spritze aufgezogen und nicht verdünnt werden.

Vor der Verwendung ist das Produkt auf eventuelle Beschädigungen des Behältnisses oder des Verschlusses, auf Verfärbungen und auf Partikelfreiheit zu überprüfen.

Wenn MultiHance XL in Verbindung mit einem Injektorsystem verwendet wird, sollten die Verbindungsschläuche sowie andere Einwegteile nach jedem Patienten ausgetauscht werden. Alle zusätzlichen Bestimmungen des jeweiligen Herstellers sind zu beachten.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadoliniumhaltigen 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.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Straße 116
D-78467 Konstanz
Telefon: 0800 218 9562
Telefax: 0800 218 9563
E-Mail: kontrastmittel@bracco.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

55845.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Juni 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt