

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MultiHance 529 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 334 mg de ácido gadobénico (equivalente a 500 micromol) en forma de sal de dimeglumina [529 mg de gadobenato de dimeglumina = 334 mg de ácido gadobénico + 195 mg de meglumina].

10 ml de solución inyectable contienen 3340 mg de ácido gadobénico (equivalente a 5000 micromol) en forma de sal de dimeglumina [5290 mg de gadobenato de dimeglumina = 3340 mg de ácido gadobénico + 1950 mg de meglumina].

15 ml de solución inyectable contienen 5010 mg de ácido gadobénico (equivalente a 7500 micromol) en forma de sal de dimeglumina [7935 mg de gadobenato de dimeglumina = 5010 mg de ácido gadobénico + 2925 mg de meglumina].

20 ml de solución inyectable contienen 6680 mg de ácido gadobénico (equivalente a 10000 micromol) en forma de sal de dimeglumina [10580 mg de gadobenato de dimeglumina = 6680 mg de ácido gadobénico + 3900 mg de meglumina].

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución acuosa límpida de incolora a ligeramente amarilla.

Osmolalidad a 37°C: 1,97 Osmol/kg

Viscosidad a 37°C: 5,3 mPa.s

pH: 6.9 - 7.3

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

MultiHance es un medio de contraste paramagnético para utilización en el diagnóstico por imagen mediante resonancia magnética (RM) del hígado en adultos y niños (mayores de 2 años).

MultiHance solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no pueda obtenerse por resonancia magnética (RM) sin contraste y solo cuando sean necesarias imágenes de fase retardada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de MultiHance en pacientes adultos y niños es de 0,05 mmol/kg de peso corporal (0,1 ml/kg de la solución 0,5 M). Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para

finés diagn3sticos. La dosis debe calcularse en funci3n del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta secci3n.

Si es necesario, la inyecci3n puede repetirse en sujetos con funci3n renal normal.

Forma de administraci3n

Una vez abierto, MultiHance debe utilizarse inmediatamente y no se debe diluir. Debe desecharse el producto no utilizado y no se debe utilizar para otras exploraciones de RM.

Para usar la jeringa, la rosca del vástago del émbolo se debe enroscar en el tap3n del émbolo en el sentido de las agujas del reloj y empujar hacia delante unos milímetros para eliminar cualquier fricci3n entre el émbolo y el cilindro de la jeringa.

Mientras se sostiene la jeringa en posici3n vertical (con el tap3n de la boquilla hacia arriba), el tap3n de la boquilla se debe retirar de forma aséptica de la parte superior de la jeringa y debe acoplarse, mediante una acci3n de empuje y giro, una aguja estéril desechable o una vía de 5/6 con un sistema de cierre compatible.

Manteniendo aún la jeringa en posici3n vertical, el émbolo debe empujarse hacia delante hasta que todo el aire se haya evacuado y el líquido aparezca en la parte superior de la aguja o la vía esté completamente llena.

Para minimizar el posible riesgo de extravasaci3n de MultiHance en los tejidos blandos es importante comprobar que la cánula o aguja intravenosa se inserta correctamente en una vena.

La inyecci3n debe completarse siguiendo el procedimiento habitual tras aspiraci3n.

El producto debe ser administrado por vía intravenosa en bolo o mediante inyecci3n lenta (10 ml/min), ver tabla para obtenci3n de imágenes post-contraste.

Después de la inyecci3n debe realizarse una perfusi3n con una soluci3n inyectable de cloruro s3dico 9 mg/ml (0,9%).

Obtenci3n de imágenes post-contraste:

| | | |
|---------------|-------------------------|---|
| <u>Hígado</u> | <u>Imagen dinámica</u> | Inmediatamente después de la inyecci3n. |
| | <u>Imagen retardada</u> | Entre 40 y 120 minutos después de la inyecci3n, dependiendo del tipo de imagen diagn3stica requerida. |

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

El uso de MultiHance debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtraci3n glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, a no ser que la informaci3n diagn3stica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver informaci3n sobre insuficiencia renal en la secci3n 4.4).

Si el uso de MultiHance no puede evitarse, la dosis no debe exceder de 0,05 mmol/kg de peso corporal. Debido a la ausencia de informaci3n sobre la administraci3n repetida, la administraci3n de MultiHance no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Insuficiencia hepática

No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con disfunci3n hepática porque la disfunci3n hepática afectó poco a la farmacocinética de MultiHance.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se considera necesario ajustar la dosis.

El uso de MultiHance no está recomendado en niños menores de 2 años.

4.3. Contraindicaciones

MultiHance está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La utilización de medios de contraste diagnósticos, como MultiHance, deberá restringirse a hospitales o clínicas con personal especializado en urgencias de cuidados intensivos y que dispongan de equipo para reanimación cardiopulmonar.

Los pacientes deben mantenerse bajo supervisión estricta durante 15 minutos después de la inyección, puesto que la mayoría de reacciones adversas graves surgen en este momento. El paciente debe permanecer en el hospital hasta 1 hora después de la inyección.

Los procedimientos de seguridad general aceptados para resonancia magnética, en particular la exclusión de objetos ferromagnéticos como marcapasos cardíacos o clips aneurismáticos, son aplicables en la utilización de MultiHance.

Se aconseja precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

La probabilidad de sufrir convulsiones durante el examen puede aumentar en pacientes que sufren epilepsia o lesiones cerebrales. Es necesario tomar precauciones cuando se examina a estos pacientes (por ejemplo, monitorización del paciente) y se debe disponer del equipo y medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

No se debe usar ácido gadobénico por vía intratecal. Con el uso por vía intratecal se han notificado casos graves, potencialmente mortales y mortales, principalmente, con reacciones neurológicas (p. ej., coma, encefalopatía, convulsiones).

Tras la administración intravenosa, el gadolinio del ácido gadobénico puede acumularse en el cerebro y otros tejidos corporales (huesos, hígado, riñones, piel) y causar aumentos de la intensidad de la señal ponderada en T1 en el cerebro, especialmente en el núcleo dentado, el globo pálido y el tálamo. Estos aumentos son dependientes de la dosis y se desconocen las consecuencias clínicas. En aquellos pacientes que requieren exploraciones repetidas, deberán valorarse las posibles ventajas diagnósticas de utilizar MultiHance frente al potencial depósito de gadolinio en el cerebro y otros tejidos.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con otros quelatos de gadolinio, siempre debe considerarse la posibilidad de reacción, incluyendo grave, potencialmente mortal, o reacciones anafilácticas y anafilactoides mortales que afecten a uno o más sistemas corporales, principalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y/o mucocutáneo, especialmente en pacientes con antecedentes de asma u otras alteraciones alérgicas.

Antes de administrar MultiHance, asegurar la disponibilidad de personal cualificado y medicamentos para tratar reacciones de hipersensibilidad.

El gadobenato de dimeglumina puede liberar cantidades insignificantes de alcohol bencílico (< 0,2%) durante su conservación. No obstante, MultiHance no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de sensibilidad a alcohol bencílico.

Como con otros quelatos de gadolinio, no debe llevarse a cabo una exploración de resonancia magnética con contraste hasta al menos 7 horas después de finalizar la exploración de RM con MultiHance, para permitir el aclaramiento corporal de MultiHance.

Se recomienda tener cuidado durante la administración intravenosa de MultiHance para evitar la extravasación local. Si se produce extravasación, se debe evaluar y tratar según sea necesario, en caso de que aparezcan reacciones locales (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

Antes de la administración de MultiHance, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con MultiHance, éste debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperativo de un trasplante hepático a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de MultiHance puede resultar útil para la eliminación corporal de MultiHance. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

Pacientes de edad avanzada

Dado que la eliminación renal de gadobenato de dimeglumina puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar a los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos durante el desarrollo clínico de MultiHance. Sin embargo, no se han notificado interacciones medicamentosas durante el programa de desarrollo clínico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de agentes de contraste que contengan gadolinio, incluido el ácido gadobénico en mujeres embarazadas son limitados. El gadolinio atraviesa la placenta. Se desconoce si la exposición al gadolinio se asocia a reacciones adversas para el feto.

Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida (ver sección 5.3). No debe utilizarse MultiHance durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadobenato de dimeglumina.

Lactancia

Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de gadobenato de dimeglumina, quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de MultiHance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado los siguientes acontecimientos adversos durante el desarrollo clínico de MultiHance.

| Sistemas orgánicos | Ensayos Clínicos | | | Vigilancia post-comercialización |
|---|--|---|--|--|
| | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Frecuencia desconocida** |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción anafiláctica/anafilactoide, Reacción de hipersensibilidad | Shock anafiláctico |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Cefalea | Parestesia, Mareos, Alteración del gusto | Convulsiones, Síncope, Hipoestesia Temblor, Parosmia | Pérdida de la consciencia |
| Trastornos oculares | | | Deterioro de la visión | Conjuntivitis |
| Trastornos cardíacos | | Bloqueo auriculo-ventricular de primer grado, Taquicardia | Isquemia miocárdica Bradicardia | Paro cardíaco, Síndrome de Kounis*** Cianosis |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión, Hipotensión, Enrojecimiento | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Edema pulmonar, Disnea, Laringoespasma, Sibilancias Rinitis, Tos | Fallo respiratorio, Edema laríngeo, Hipoxia, Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Diarrea, Vómitos, Boca seca | Hipersecreción salivar Dolor abdominal | Edema bucal |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | | Urticaria, Rash, incluyendo rash eritematoso, macular y maculo-papular, Prurito | Edema facial, Aumento de la sudoración | Angioedema |
| Trastornos músculo- | | | Mialgia | |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| esqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Pirexia, Sensación de calor, Reacción en el lugar de inyección, incluyendo dolor en el lugar de la inyección, inflamación, ardor, calor, frío, malestar, eritema, parestesia y prurito. | Dolor torácico, Astenia, Malestar general, Escalofríos | Inflamación en el lugar de inyección, Vesículas en el lugar de inyección |
| Exploraciones complementarias | | Anormalidades en el electrocardiograma*, Aumento de bilirrubina en sangre, Aumento en las transaminasas séricas, gamma-glutamyl-transferasa y creatinina | Disminución de albúmina en sangre, Aumento de la fosfatasa alcalina, Aumento de hierro en sangre, Aumento de la deshidrogenasa láctica | |

* Anormalidades en el electrocardiograma incluye QT del electrocardiograma prolongado, QT del electrocardiograma acortado, inversión de la onda T del electrocardiograma, prolongación del PR del electrocardiograma, complejo QRS del electrocardiograma prolongado.

** Puesto que las reacciones no se observaron durante los ensayos clínicos con 5.712 sujetos, la mejor estimación es que su incidencia relativa sea rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Se utiliza el término MedDRA (versión 16.1) más apropiado para describir una determinada reacción y sus síntomas y trastornos relacionados.

***Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad

Los hallazgos de laboratorio se observaron principalmente en pacientes con evidencia de alteraciones previas de la función hepática o enfermedad metabólica preexistente.

La mayoría de estos acontecimientos fueron transitorios, no graves y se resolvieron espontáneamente sin efectos residuales. No hubo evidencia alguna de correlación con la edad, sexo o dosis administrada.

Al igual que con otros quelatos de gadolinio, hubo informes de reacciones anafilácticas/ anafilactoides/ de hipersensibilidad. Estas reacciones se manifestaron con diferentes grados de gravedad hasta shock anafiláctico y muerte, e involucraron uno o más sistemas corporales, mayoritariamente los sistemas respiratorio, cardiovascular y/o mucocutáneo.

Se han notificado convulsiones tras la administración de MultiHance en pacientes con antecedentes de convulsiones, tumores cerebrales o metástasis, u otros trastornos cerebrales. (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de empleo).

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección debido a extravasación del medio de contraste, con dolor local o sensación de quemazón, hinchazón, ampollas y, en raras ocasiones, cuando la hinchazón localizada es severa, necrosis.

También se ha notificado tromboflebitis localizada en raras ocasiones (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con MultiHance en pacientes a los que se les ha administrado al mismo tiempo otros medios de contraste que contienen gadolinio (ver sección 4.4).

Población pediátrica

| Sistema de clasificación de órganos | Reacciones adversas | |
|---|---|---|
| | Ensayos clínicos | |
| | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareos |
| Trastornos oculares | | Dolor en el ojo, Edema de párpado |
| Trastornos vasculares | | Enrojecimiento |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos | Dolor abdominal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Rash, Aumento de la sudoración |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Dolor torácico, Dolor en el lugar de inyección, Pirexia |

Las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos tratados con MultiHance durante los ensayos clínicos y, tabuladas anteriormente no fueron graves. Las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización indican que el perfil de seguridad de MultiHance es similar en niños y adultos.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis. Por lo tanto, no se han caracterizado los signos y síntomas de sobredosis. Se han administrado dosis de hasta 0,4 mmol/kg a voluntarios sanos, sin que haya habido reacciones adversas graves. Sin embargo, no se recomiendan dosis que excedan la dosificación específica aprobada. En caso de sobredosificación, se monitorizará cuidadosamente al paciente y se le aplicará tratamiento sintomático.

MultiHance puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medios de contraste paramagnéticos, código ATC: V08CA08.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El quelato de gadolinio, gadobenato de dimeglumina, acorta los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2) de los protones del agua de los tejidos.

Los coeficientes de relajación de gadobenato de dimeglumina en solución acuosa son $r_1 = 4,39$ y $r_2 = 5,56$ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 20 MHz.

El gadobenato de dimeglumina experimenta un fuerte aumento del coeficiente de relajación al pasar de solución acuosa a soluciones conteniendo proteínas séricas; los valores r_1 y r_2 fueron 9,7 y 12,5, respectivamente, en el plasma humano.

Eficacia clínica y seguridad

RM del hígado: MultiHance puede detectar lesiones no visualizadas en la exploración de RM pre-contraste en pacientes con sospecha o evidencia de cáncer hepatocelular o enfermedad metastática. No se ha verificado mediante estudios anatomopatológicos la naturaleza de las lesiones visualizadas tras el realce del contraste con MultiHance. Además, en los casos en que se ha evaluado el efecto sobre el manejo del paciente, la visualización de las lesiones realizadas post-contraste no siempre se asoció con un cambio en el manejo del paciente.

En el hígado, MultiHance proporciona un incremento marcado y persistente de la intensidad de la señal del parénquima normal en la imagen ponderada en T1. El incremento de la intensidad de la señal persiste en un nivel elevado durante al menos dos horas tras la administración de dosis de 0,05 ó 0,10 mmol/kg . Se observa el contraste entre las lesiones hepáticas focales y el parénquima normal casi inmediatamente después de la inyección en bolo (hasta 2-3 minutos) en la imagen dinámica ponderada en T1. El contraste tiende a disminuir posteriormente debido al realce no específico de la lesión. Sin embargo, el lavado progresivo de MultiHance de las lesiones y el incremento persistente de la intensidad de la señal del parénquima normal se considera que tienen como resultado un incremento en la detección de la lesión y un menor umbral de detección del lugar de la lesión entre 40 y 120 minutos tras la administración de MultiHance.

Los datos de los estudios piloto en fase II y fase III en pacientes con cáncer hepático indican que, en comparación con otras modalidades de imagen de referencia (por ejemplo, ecografía intraoperatoria, angiografía con tomografía computarizada, APTC, o tomografía computarizada tras la inyección intraarterial de aceite yodado), en las exploraciones RM realizadas con MultiHance hay una sensibilidad media del 95% y una especificidad media del 80% para la detección de cáncer hepático o metástasis hepáticas en pacientes con alta sospecha de estas patologías.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El modelo farmacocinético en seres humanos se ajusta a un modelo de disminución biexponencial. Los intervalos de distribución aparente y de vida media de eliminación oscilan de 0,085 a 0,117 h y de 1,17 a 1,68 h respectivamente. El volumen de distribución total aparente, que oscila de 0,170 a 0,248 l/kg de peso corporal, indica que el compuesto se distribuye en el plasma y en el espacio extracelular.

El ión gadobenato se elimina con rapidez del plasma, principalmente por orina y en menor grado por la bilis. La eliminación plasmática total, que oscila de 0,098 a 0,133 l/h kg de peso corporal, y la eliminación renal, que oscila de 0,082 a 0,104 l/h kg , indican que el compuesto se elimina principalmente por filtración glomerular. Los valores de concentración plasmática y área bajo la curva (AUC) muestran dependencia lineal estadísticamente significativa con la dosis administrada. El ión gadobenato se excreta inalterado por la orina en cantidades que se corresponden con un 78-94% de la dosis inyectada en 24 horas. Del 2% al 4% de la dosis se recupera en las heces.

La interrupción de la barrera hematoencefálica o vascularización anormal permiten la penetración del ión gadobenato en la lesión.

El análisis farmacocinético fue realizado a partir de los datos de concentración sistémica del medicamento-tiempo en 80 sujetos (40 voluntarios adultos sanos y 40 pacientes pediátricos) de 2 a 47 años tras una

administración intravenosa de gadobenato de dimeglumina. La cinética de eliminación del gadolinio en pacientes de 2 años se puede describir como un modelo bicompartimental con coeficientes alométricos estándar y un efecto de la covarianza del aclaramiento de creatinina (que refleja la tasa de filtración glomerular) sobre el aclaramiento de gadolinio. Los valores de los parámetros farmacocinéticos (referidos al peso corporal de un adulto) coincidieron con los valores obtenidos previamente para MultiHance y con la distribución y la eliminación presupuestos de MultiHance: volumen de distribución en líquido extracelular (aproximadamente 15 l en adultos ó 0,21 l/kg) y eliminación por filtración glomerular (aproximadamente 130 ml de plasma por minuto en adultos o 7,8 l/h y 0,11 l/h/kg). El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen progresivamente en sujetos más jóvenes debido a su menor peso corporal. Este efecto se podría explicar en parte por la normalización de los parámetros farmacocinéticos de peso corporal. En base a este análisis, la administración de MultiHance basada en el peso en pacientes pediátricos muestra una exposición sistémica (AUC) y una concentración máxima (C_{max}) similares a las de adultos y confirma que no es necesario un ajuste de dosis para los pacientes pediátricos en el rango de edad propuesto (2 años y mayores).

El ácido gadobénico es un agente de contraste con gadolinio (GdCAs) lineal. Los estudios han mostrado que, tras la administración intravenosa de GdCAs, el gadolinio se acumula en el organismo. Esto incluye acumulación en el cerebro y en otros órganos y tejidos. Con los GdCAs lineales, este acúmulo puede causar aumentos en la intensidad de la señal ponderada en T1 en el cerebro dependientes de la dosis, especialmente en el núcleo dentado, el globo pálido y el tálamo. Tanto los incrementos en la intensidad de la señal como los datos pre-clínicos indican que se libera gadolinio de los GdCAs lineales.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los experimentos en modelos animales revelaron una pobre tolerancia local de MultiHance, especialmente en caso de aplicación paravenosa accidental, en los que se observaron reacciones locales severas como necrosis y escaras.

No se ha investigado la tolerancia local en caso de aplicación intraarterial accidental, por lo que es especialmente importante comprobar que la cánula o aguja i.v. se inserta correctamente en una vena (ver la sección 4.2).

Embarazo y lactancia

En estudios con animales no se produjeron efectos indeseados sobre el desarrollo embrionario o fetal por la administración intravenosa diaria de gadobenato de dimeglumina en ratas. De la misma forma, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo físico y conductual de la descendencia de las ratas tratadas. Sin embargo, tras la administración diaria repetida en conejo, se notificaron casos aislados de variaciones en el esqueleto y dos casos de malformaciones viscerales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Es ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente una vez abierto.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- 10, 15 y 20 ml de solución acondicionada en una jeringa monodosis de plástico transparente (poliolefina cíclica) con émbolo de goma clorobutílica y capuchón.
- Equipo con dispositivos de administración: jeringa precargada de 15 y 20 ml, jeringa de 20 ml (polipropileno), conector con llave de 3 vías (policarbonato), punta (ABS/polipropileno), catéter de seguridad 20 G.
- Equipo con dispositivos de administración: jeringa precargada de 15 y 20 ml, jeringa para inyector automático de resonancia magnética (jeringa de 115 ml (tereftalato de polietileno/policarbonato), conector (PVC/policarbonato/polipropileno/silicona), punta (ABS)), catéter de seguridad 20 G.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Antes del uso, examinar el producto para comprobar que el envase y el cierre no están dañados, la solución no presenta alteraciones del color ni partículas visibles.

La etiqueta separable de las jeringas debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. Si se usan registros electrónicos de pacientes, debe introducirse el nombre del producto, el número de lote y la dosis en la historia del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bracco Imaging S.p.A.
Via Egidio Folli, 50
20134 Milán (Italia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.048

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.