

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MultiHance 529 mg/ml solución inyectable

### 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].

5 ml de solución inyectable contienen 1670 mg de ácido gadobénico (equivalente a 2500 micromol) en forma de sal de dimeglumina [2645 mg de gadobenato de dimeglumina = 1670 mg de ácido gadobénico + 975 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.

Solución acuosa límpida, transparente o con color ligeramente amarillento, en viales de vidrio incoloro.

Osmolalidad a 37°C: 1,97 Osmol/kg

Viscosidad a 37°C: 5,3 mPa.s

### 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) indicado para:

RM de hígado para la detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica.

RM del cerebro y de la médula espinal donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste.

Angiografía por RM con contraste en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad vascular en arterias abdominales o periféricas, en quienes mejora la fiabilidad diagnóstica para detectar enfermedad vascular esteno-oclusiva clínicamente significativa.

RM de mama para la detección de lesiones malignas en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer de mama en base a los resultados de una mamografía o una ecografía previas.

## 4.2 Posología y forma de administración

RM de hígado: La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 ml/kg de solución.

RM del cerebro y médula espinal: La dosis recomendada de MultiHance en adultos y en pacientes pediátricos mayores de 2 años es de 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución.

Angiografía por RM (ARM): La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución.

RM de mama: La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución.

MultiHance debe aspirarse con una jeringa inmediatamente antes de su uso y no se debe diluir. Debe desecharse el producto no utilizado y no se debe utilizar para otras exploraciones de RM.

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

RM del hígado, cerebro y médula espinal: el producto debe ser administrado por vía intravenosa en bolo o mediante inyección lenta (10 ml/min).

ARM: el producto debe ser administrado vía intravenosa en bolo, bien manualmente o mediante un inyector automático.

Después de la inyección debe realizarse perfusión con suero salino.

### Obtención de imágenes post-contraste:

Hígado	Imagen dinámica	Inmediatamente después de la inyección.
	Imagen retardada	Entre 40 y 120 minutos después de la inyección, dependiendo del tipo de imagen diagnóstica requerida.
Cerebro y médula espinal	Hasta 60 minutos tras la administración.	
ARM	Inmediatamente después de la administración, con un tiempo de retardo (“scan delay”) calculado en base a la prueba de inyección en bolo o mediante una técnica de detección automática del bolo. Si no se utiliza una secuencia de pulso automática para calcular el momento de administración del bolo, hay que utilizar una prueba de inyección en bolo administrando $\leq 2$ ml del medio de contraste para calcular el tiempo de retardo apropiado.	
Mama	Imagen ponderada en T1, adquisición dinámica inmediatamente después de la administración del bolo y a los 2, 4, 6 y 8 minutos.	

### Poblaciones Especiales

#### Insuficiencia renal

El uso de MultiHance debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética

(RM) sin contraste (ver sección 4.4). Si el uso de MultiHance no puede evitarse, la dosis no debe exceder de 0,1 mmol/kg de peso corporal cuando se use para RM del cerebro y médula espinal o angiografía por RM y no debe exceder de 0,05 mmol/kg de peso corporal cuando se use para RM de hígado. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de MultiHance no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

#### 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 para RM de cerebro y médula espinal no está recomendado en niños menores de 2 años.

El uso para RM de hígado y angiografía por RM no está recomendado en niños menores de 18 años.

### **4.3 Contraindicaciones**

MultiHance está contraindicado en:

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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.

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.

El gadobenato de dimeglumina puede liberar pequeñas cantidades de alcohol bencílico (<0,2%) durante su conservación. Por lo tanto, 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.

La extravasación de MultiHance puede producir reacciones en el lugar de inyección (ver sección 4.8 Reacciones adversas). 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.

#### 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 m<sup>2</sup>). 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

No existen datos sobre la utilización de gadobenato de dimeglumina en mujeres embarazadas. 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**

En base a los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, no es probable que MultiHance influya, o al menos no influya de forma importante, en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Se han observado los siguientes acontecimientos adversos durante el desarrollo clínico de MultiHance entre 2637 sujetos adultos. No se produjeron reacciones adversas con una frecuencia superior al 2%.

Sistemas orgánicos	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Rinofaringitis	
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Parestesia, mareos, síncope, parosmia	Hiperestesia, temblor, hipertensión intracraneal, hemiplejia, convulsiones
Trastornos oculares			Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos
Trastornos cardíacos		Taquicardia, fibrilación auricular, bloqueo auriculo-ventricular de primer grado, extrasístoles ventriculares, bradicardia sinusal	Arritmia, isquemia miocárdica, alargamiento del intervalo PR
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis	Disnea no especificada, laringoespasma, sibilancias, congestión pulmonar, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Sequedad bucal, alteraciones del gusto, diarrea, vómitos, dispepsia, salivación, dolor abdominal	Estreñimiento, incontinencia fecal, pancreatitis necrotizante
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, rash, edema facial, urticaria, sudoración	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dorsolumbalgia, mialgia	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, urgencia miccional
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección, sensación de calor	Astenia, fiebre, escalofríos, dolor torácico, dolor en el lugar de inyección, extravasación en el lugar de inyección	Inflamación en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias		Alteraciones de las pruebas de laboratorio,	

		ECG anormal, QT prolongado	
--	--	----------------------------	--

Las alteraciones analíticas anteriormente citadas incluyen anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, basofilia, hipoproteinemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperglucemia o hipoglucemia, albuminuria, glucosuria, hematuria, hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia, aumento de los niveles séricos de hierro, transaminasas, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica y de creatinina en igual o menos del 0,4% de los pacientes tras la administración de MultiHance. Sin embargo, estos hallazgos 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.

#### Población pediátrica

En los pacientes pediátricos incluidos en los ensayos clínicos las reacciones adversas más frecuentes fueron vómitos (1,4%), fiebre (0,9%) e hiperhidrosis (0,9%). La frecuencia y naturaleza de las reacciones adversas fueron similares a las de adultos.

Durante la comercialización, se notificaron reacciones adversas en menos del 0,1% de pacientes.

Las más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock anafiláctico, reacciones anafilactoides, angioedema, laringoespasma y rash.

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.

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).

## **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.

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 valorado 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.

El quelato de gadolinio, gadobenato de dimeglumina, acorta los tiempos de relajación longitudinal (T1) y, en menor medida, 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.

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, ACTP, o tomografía computarizada tras la inyección intraarterial de aceite iodado), 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.

RM del cerebro y de la médula espinal: MultiHance realza los tejidos normales carentes de barrera hematoencefálica, tumores extra-axiales y regiones en las que existe disrupción de la barrera hematoencefálica. En los ensayos clínicos piloto en fase III realizados en adultos para esta indicación, diseñado en grupos de comparación paralelos, los investigadores externos observaron una mejoría en el nivel de información diagnóstica en un 32-69% de las imágenes con MultiHance y en un 35-69% de las imágenes con un comparador activo.

En dos estudios intraindividuales y cruzados, en los que se comparó 0,1 mmol/kg de peso corporal de MultiHance frente a 0,1 mmol/kg de peso corporal de dos comparadores activos (gadopentetato de dimeglumina o gadodiamida), llevados a cabo en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad cerebral o de médula espinal sometidos a RM del sistema nervioso central (SNC), MultiHance proporcionó un aumento significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en la intensidad de señal de la lesión, en la relación contraste-ruido y en la relación lesión-cerebro, así como una mejor y significativa ( $p < 0,001$ ) visualización de las lesiones del SNC en imágenes obtenidas con equipos de 1,5 Tesla como se resume en la tabla siguiente.

Variables empleadas para la visualización de lesiones del SNC	Mejora proporcionada por MultiHance sobre gadopentetato de dimeglumina (Estudio MH-109) (n=151)	Valor de p	Mejora proporcionada por MultiHance sobre gadodiamida (Estudio MH-130) (n=113)	Valor de p
Delimitación de la extensión de las lesiones del SNC	25% a 30%	<0,001	24% a 25%	<0,001

Visualización de la morfología interna de la lesión	29% a 34%	<0,001	28% a 32%	<0,001
Delineación de los bordes de lesiones intra y extra-axiales	37% a 44%	<0,001	35% a 44%	<0,001
Realce del contraste de la lesión	50% a 66%	<0,001	58% a 67%	<0,001
Preferencia de diagnóstico global	50% a 68%	<0,001	56% a 68%	<0,001

En los ensayos MH-109 y MH-130, no se valoró el impacto en la mejora de la visualización de las lesiones del SNC con MultiHance frente a gadodiamida o gadopentetato de dimeglumina en el diagnóstico y manejo del paciente.

**ARM:** MultiHance mejora la calidad de la imagen incrementando la relación señal de la sangre/ruido como resultado de un acortamiento de T1 de la sangre, reduce los artefactos debidos a movimiento acortando los tiempos de exploración y elimina los artefactos debidos al ruido. En la fase III de ensayos clínicos en ARM de arterias que se extienden desde la región supra-aórtica a la circulación pedia, la interpretación de las imágenes por evaluadores centralizados mostró un incremento de la fiabilidad diagnóstica desde 8% al 28% para la detección de enfermedad esteno-oclusiva clínicamente significativa (es decir, estenosis > 51% o > 60% dependiendo del territorio vascular) con imágenes realizadas con MultiHance en comparación con la ARM mediante técnica de tiempo de vuelo, en base a los hallazgos de angiografía convencional.

**RM de mama en mujeres:** MultiHance aumenta el contraste entre los tejidos neoplásicos de la mama y los tejidos adyacentes normales, mejorando la visibilidad de los tumores de mama.

El ensayo clínico pivotal de fase III, fue un ensayo intraindividual, con diseño cruzado, en el que se compararon dosis de MultiHance de 0,1 mmol/kg de peso corporal frente a dosis de 0,1 mmol/kg de peso corporal de un comparador activo establecido (gadopentato de dimeglumina) en RM en pacientes con sospecha o evidencia de cáncer de mama en base a una ecografía o mamografía previas. Las imágenes fueron interpretadas fuera de los centros por tres evaluadores ciegos sin ninguna relación previa con los centros donde se llevó a cabo el estudio.

La sensibilidad para la detección de lesiones benignas y malignas osciló entre 91,7%-94,4% para MultiHance y 79,9%-83,3% para el comparador ( $p < 0,0003$  para todos los evaluadores).

Los resultados de especificidad para la detección de lesiones benignas y malignas no fueron estadísticamente significativos y oscilaron entre 59,7%-66,7% para MultiHance y 30,6%-58,3% para el comparador ( $p < 0,157$  para todos los evaluadores).

La sensibilidad y especificidad mejoraron de forma estadísticamente significativa en el análisis por regiones.

## 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.

El ión gadobenato no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por lo tanto, no se acumula en el cerebro normal o en las lesiones con barrera hematoencefálica normal. Sin embargo, la interrupción de la barrera hematoencefálica o vascularidad 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 0,11L/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<sub>max</sub>) 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).

### **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**

MultiHance no debe mezclarse con ningún otro fármaco.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente después de cargarlo en la jeringa.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

5 ml, 10 ml, 15 ml y 20 ml de solución acuosa transparente acondicionada en viales monodosis de vidrio tipo I incoloros con cierres elastoméricos, precintos de aluminio y tapones de polipropileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

MultiHance se extraerá en la jeringa inmediatamente antes del uso y no debe diluirse. 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.

Cuando MultiHance se utiliza con un sistema inyector, los tubos que se conectan al paciente y las partes desechables se deben eliminar después de la exploración de cada paciente. También debe seguirse cualquier instrucción adicional del fabricante del equipo utilizado.

La etiqueta separable de los viales 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.

Para un solo uso. 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**

66.373

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

Fecha de la primera autorización: 8 de octubre de 2004

Fecha de la última renovación: 21 julio de 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2013

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/>.